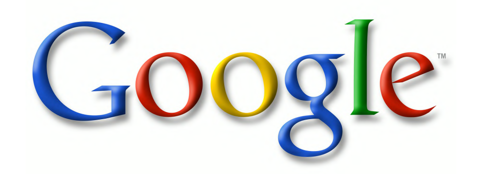






DIE

MALARIA-PARASITEN

AUF GRUND FREMDER UND EIGENER BEOBACHTUNGEN
DARGESTELLT

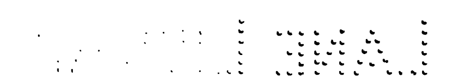
VON

DR. JULIUS MANNABERG
(AUS DER I. MEDICINISCHEN KLINIK IN WIEN).

MIT 4 LITHOGRAPHIRTEN TAFELN UND 6 GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN
IM TEXTE.

WIEN 1893.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I. ROTHENTHURMSTRASSE 15.

Druck von Friedrich Jasper in Wien.



MEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER UND CHEF

HERRN HOFRATH PROFESSOR

DR. HERMANN NOTHNAGEL

IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET.



Vorwort.

In den vorliegenden Blättern sind die Erfahrungen niedergelegt, welche ich im Laufe eines mehrjährigen Studiums der Malariaparasiten gesammelt habe. Das Material, welches meinen Untersuchungen zu Grunde lag, bestand zum geringeren Theile aus den sporadischen Fieberfällen, die in der Klinik meines hochverehrten Chefs, des Herrn Hofrath Nothnagel, zur Beobachtung gelangten, zum grössten Theile aus schweren Malariaformen, welche ich in den Fiebergegenden der österreichisch-ungarischen Monarchie: Istrien, Dalmatien, Croatien und Slavonien in den Sommer- und Herbstmonaten 1890, 1891 und 1892 zu studiren Gelegenheit hatte.

Die Anregung zu diesen Studien verdanke ich dem hochlöblichen Professorencollegium der medicinischen Facultät in Wien, welches mir einen Preis aus der Oppolzer-Stiftung mit dem Auftrage ertheilte, die bis dahin beinahe ausschliesslich von französischen und italienischen Forschern gepflegten ätiologischen Malariastudien in den Fiebergegenden unserer Monarchie aufzunehmen. Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem hochlöblichen Professorencollegium dafür meinen ergebensten Dank auszudrücken.

Ebenso danke ich dem hohen k. k. Ministerium des Innern für die wohlwollende Unterstützung, indem es die k. k. Behörden der betreffenden Länder zur Förderung meiner Arbeit anzuweisen die Güte hatte.

Endlich gedenke ich mit wärmstem Danke der zahlreichen Collegen, welche mir überall das freundlichste Entgegenkommen bewiesen haben.

Die Entdeckung der Malariaparasiten hat unsere gesammte Auffassung über den Malariaprocess nach allen Richtungen hin umgeändert und neuen Auffassungen Raum gegeben, so dass ich es für angezeigt gehalten habe, auf Grund dieser neuen Errungenschaft die Malaria-Aetiologie einer monographischen Behandlung zu unterziehen. Es leitete

mich dabei der Gedanke, einerseits dem praktischen Arzte Behelfe zu bieten, um sich die Früchte der neuen Entdeckung im Gebiete seines Wirkens zugänglich zu machen, andererseits den engeren Fachgenossen die auf Grund meiner Untersuchungen gewonnenen speciellen Auffassungen zu unterbreiten. Die geschichtliche Entwicklung habe ich mit strenger Objectivität darzustellen gesucht.

Ich hoffe, dass meine Arbeit dazu beitragen wird, für die wichtige Entdeckung Laveran's ein wo möglich noch erhöhtes Interesse zu erwecken.

Schliesslich danke ich meinem Herrn Verleger wärmstens für die musterhafte Ausstattung des Buches.

Wien, April 1893.

Der Verfasser.

Inhaltsverzeichniss.



I.

Geschichtliche Einleitung.

Die Entdeckung der Malariaparasiten erfolgte am 6. November 1880 durch den französischen Militärarzt und Professor an der Schule Val de Grâce, A. Laveran. Dieser Forscher befand sich damals in dienstlicher Eigenschaft in Constantine, einer von der Malaria stark heimgesuchten Station in Algier, und er stellte es sich zur Aufgabe, die günstige Gelegenheit benützend, die pathologische Anatomie der Malaria einer neuerlichen Revision zu unterziehen. Er begann diese Arbeit damit, dass er der Bildung des Pigmentes im Organismus nachging. Ein ebenso logischer wie glücklicher Gedanke brachte ihn darauf, das Pigment im Blute des lebenden Menschen zu beobachten, um auf diese Weise die Befunde in dem Gefässsysteme der Leiche zu ergänzen. Obzwar vor ihm schon so viele andere Forscher das Blut Malariakranker mikroskopirten und gewisse pigmenthältige Körper in demselben als von den pigmentführenden Leukocyten des Malariablutes verschieden erkannten, war es dennoch erst Laveran, welcher die parasitäre Natur der betreffenden Körperchen vermuthete und sich von der Richtigkeit seiner Vermuthung durch andauernde Untersuchungen auf das sicherste überzeugte. Diese neue Auffassung von altbekannten Dingen, an denen seit Heinrich Meckel zahlreiche Beobachter ahnungslos vorbeigingen, gereicht Laveran zu umso grösserem Ruhm, als seine Entdeckung in eine Zeit fiel, in welcher der Klebs-Tommasi-Crudeli'sche Bacillus Malariae die Aetiologie der Malaria aufgeklärt zu haben schien und vielseitige Zustimmung fand.

Da ich sowohl bei deutschen als bei französischen und italienischen Autoren diesbezüglich öfter irrthümlichen Bemerkungen begegnet bin, erlaube ich mir an dieser Stelle auf die früheren Angaben über Pigment im Blute ein wenig einzugehen.

Heinrich Meckel[1]) war der Erste, welcher im Jahre 1847 im Blute und in den Organen der Leiche einer Geisteskranken Pigment aufgefunden und beschrieben hat. Der Sectionsbefund (schiefergraue Färbung der grauen Hirnsubstanz, sehr grosse Milz, vergrösserte Leber, Oedeme) lässt keinen Zweifel darüber bestehen, dass es sich in dem Falle um eine Malaria gehandelt habe, obwohl in der Krankengeschichte, wahrscheinlich in Folge von mangelhafter Beobachtung der seit vielen Jahren internirten blödsinnigen Patientin, keine darauf bezüglichen Bemerkungen zu finden sind. Ich halte es nicht für überflüssig, Meckel's grundlegende Mittheilung hier auszugsweise wörtlich wiederzugeben, denn es geht daraus hervor, dass diesem ausgezeichneten Beobachter der Unterschied zwischen Lymphzellen und Pigmentzellen vollständig klar war. Auf Seite 205 l. c. heisst es: »Sowohl dieses Blut (aus dem Herzen) als auch an allen Stellen des Körpers, wo man dasselbe in Capillargefässen liegend oder aus den Gefässen herausgedrückt untersuchte, enthält schwarzes Pigment ..... Stets war eine mehr oder weniger grosse Zahl von schwarzen unregelmässigen Körnchen durch eine farblose Substanz zu einem kugel-, ei- oder spindelförmigen Körperchen vereinigt; die Grösse dieser Körperchen betrug 0·002 bis 0·007 Linie. In den kleinen Körperchen konnte man von Structur nichts Weiteres bemerken, als eine glashelle Bindesubstanz mit 1, 2, 4 und mehr Pigmentkörnchen. Auch in den grösseren Körperchen waren meistentheils ausser Pigmentkörnchen keine anderen Theilchen zu bemerken. In einigen Körperchen aber sah man zwischen den Pigmentkörnchen einen hellen rundlichen Raum freigelassen, so dass man vermuthen musste, dass hier ein Kern liege, der nicht deutlich zu bemerken sei. In seltenen Fällen sah man einzelne vollkommene Pigmentzellen, in denen ein deutlicher Kern war. Eine abzuhebende Zellmembran liess sich nicht wahrnehmen; Molecularbewegung hatten die Körnchen nirgends. Am zahlreichsten waren die Körperchen in den Gefässen der grauen Hirnsubstanz ....«

Im weiteren Verlaufe seiner Arbeit berichtet Meckel über das Verhalten der Lymphzellen ganz separat, so dass es gar nicht bezweifelt werden kann, dass er die Pigmentzellen, die heutigen Malariaparasiten, deutlich von Leukocyten unterschieden hat. Beinahe gleichzeitig mit Meckel beobachtete Dlauhy in Prag Pigment in den Organen einer Leiche, welche von einer unter »typhusähnlichen Erscheinungen« rasch verstorbenen Person herrührte. Virchow war bei

der Section dieser Leiche anwesend und berichtete an Meckel in einem Briefe über den Befund. Virchow[2]) selbst hatte später in Berlin Gelegenheit, Fieberleichen zu seciren und das Vorkommen von Pigmentzellen im Blute zu constatiren. Die Abbildungen dieser Zellen finden sich in den verschiedenen Auflagen seiner Cellularpathologie[3]).

In Wien wurde man ebenfalls um dieselbe Zeit auf das Pigment in Malarialeichen aufmerksam. Heschl[4, 5]) stellte auf Rokitansky's Veranlassung eine Reihe diesbezüglicher Untersuchungen an. Endlich sei hier noch Planer's[6]) Arbeit erwähnt, in welcher gleichfalls die hyalinen, kernlosen pigmenthältigen Körperchen von den Lymphzellen unterschieden werden und zum erstenmale die Möglichkeit in Erwägung gezogen wird, dass das Pigment nicht, wie Meckel und Virchow annahmen, in der Milz, sondern im kreisenden Blute entstehen könnte. Auch scheint Planer der Erste gewesen zu sein, der die Blutuntersuchung am lebenden Menschen anstellte und die pigmenthältigen Körper im frisch entnommenen Blute sah. Die späteren Forscher haben zu der Auffassung der »Pigmentzellen« nichts Weiteres beigetragen, so dass wir nun wieder zu Laveran zurückkehren, welcher die Bedeutung dieser Körper mit einem Schlage in ein neues Licht setzte.

Laveran fand seine Vermuthung, dass diese hyalinen, pigmentirten Körperchen im Blute Malariakranker Parasiten seien, bestätigt, als er am 6. November 1880 gelegentlich einer Blutuntersuchung sah, wie aus einem solchen Körperchen plötzlich mehrere lange Geisselfäden hervorschlüpften und darauf im Blute lebhafte peitschende Bewegungen ausführten. Er hielt diese Körper wegen der Geisselfäden anfangs für Gebilde, welche in die Familie der Oscillarien gehören, und schlug deshalb für dieselben den Namen Oscillaria malariae vor; es stellte sich aber bald heraus, dass die beweglichen Körper in die Reihe der niederen Thiere, zu den Protozoën, zu rechnen sind, wovon später ausführlich die Rede sein wird. Laveran berichtete über seine Beobachtung in einer kurzen Note an die Académie de médecine in Paris (Sitzung vom 23. November 1880)[7]), bald darauf (Sitzung vom 28. December) theilte er in einer zweiten Note[8]) an dieselbe Akademie mit, in welchen Punkten sich die von ihm gefundenen Körperchen von melaniferen Leukocyten unterscheiden.

Schon ein Jahr später (1881) liess er[9]) eine kleine Monographie mit Abbildungen erscheinen und gleichzeitig berichtete er an die Akademie der Wissenschaften in Paris über die wichtigsten Theile seiner Befunde. Da wir im Laufe der Erörterungen öfter auf den

Inhalt dieser ersten Publicationen Laveran's werden hinweisen müssen, so halte ich es für zweckmässig, einige Sätze aus denselben hier folgen zu lassen und zwar wähle ich den Text der Mittheilung an die Académie des sciences vom 24. October 1881 [10]). Laveran schreibt daselbst: »Il existe, dans le sang des malades atteints d'impaludisme, des éléments parasitaires qui se présentent sous les aspects suivants:

1. Éléments cylindriques, effilés à leurs extrémités, presque toujours incurvés en croissant. La longueur de ces corps est de 0·008 une à 0·009 mm, leur largeur de 0·003 mm en moyenne. Les contours sont indiqués par une ligne très fine; le corps est transparent, incoloré sauf à la partie moyenne où il existe une tâche noirâtre, constituée par des granulations pigmentaires d'un rouge très sombre; on aperçoit souvent, du côté de la concavité, une ligne très fine qui semble relever les extrémités du croissant. Ces éléments ne paraissent pas doués de mouvement. Ils ont parfois une forme ovalaire; lorsque l'ovale est très peu allongé et que les grains pigmentés se disposent en cercle, ses corps se rapprochent beaucoup des suivants.

2. Éléments sphériques, transparents, du diamètre des hématies en moyenne, renfermant des grains pigmentés qui, à l'état de repos, dessinent souvent un cercle assez régulier. À l'état de mouvement ces grains pigmentés s' agitent très vivement et leur disposition devient par suite irrégulière. De plus, on aperçoit souvent, sur les bords des sphéres transparentes, des filaments très fins qui semblent s'y insérer et qui sont animés, dans tous les sens, de mouvements très rapides.

La longueur de ces filaments mobiles peut être évaluée à trois ou quatre fois le diamètre d'une hématie; leur nombre paraît assez variable. J'en ai compté souvent trois ou quatre autour d'un même corps sphérique, auquel ils communiquaient un mouvement oscillatoire en même temps qu'ils déplaçaient dans tous les sens les hématies voisines. L'éxtrémité libre des filaments est légèrement renflée. À l'état de repos les filaments ne sont pas visibles, à cause de leur ténuité et de leur transparence parfaite.

Les filaments mobiles finissent par se détacher des corps sphériques pigmentés; après cette séparation, ils continuent à s'agiter et ils circulent librement au milieu des hématies.

3. Éléments sphériques ou de forme irrégulière, transparents ou finement granuleux de 0·008—0·010 mm. de diamètre renfermant des grains pigmentés, arrondis, d'un rouge feu très sombre, qui tantôt sont disposés assez régulièrement à la périphérie tantôt s'agglomèrent soit au centre, soit sur un point périphérique. Ces corps sont immo-

biles ainsi que les grains pigmentés qu'ils renferment. Si l'on observe un corps sphérique, transparent, renfermant des grains pigmentés mobiles et muni de filaments mobiles, jusqu'au moment où les mouvements cessent, on le voit prendre alors l'aspect décrit ci-dessus, d'où l'on peut conclure, que ces éléments ne représentent pour ainsi dire, que la forme cadavérique des précédents. Ces éléments n'ont pas de noyau et se colorent très difficilement par le carmin ce qui permet de les distinguer des leucocytes mélanifères avec lesquels ils ont été confondus jusque ici.

4. Éléments sphériques transparents renfermant comme les éléments décrits plus haut, des grains pigmentés immobiles ou mobiles mais d'un diamètre bien moindre que celui de ces corps. Les plus petits de ces éléments ont à peine le sixième du diamètre d'une hématie et ne renferment q'un ou deux grains pigmentés; les plus gros se rapprochent du diamètre des hématies. Ces corps tantôt isolés, tantôt réunis au nombre de quatre, tantôt libres dans le sang, tantôt accolés à des hématies ou à des leucocytes ne paraissent représenter qu'une phase du développement des éléments parasitaires décrits plus haut.« .....

»La nature animée des corps sphériques renfermant des grains pigmentés mobiles est indiscutable. Je suppose qu'il s'agit d'un animalcule qui vit d'abord à l'état d'agglomeration, d'enkystement, et qui, à l'état parfait, devient libre sous forme de filaments mobiles. Il y a chez les protistes de nombreux exemples de ces différents états d'un même être.

Outre les éléments décrits ci-dessus on rencontre souvent, dans le sang des malades atteints de fièvre palustre: 1. Des hématies qui paraissent trouées sur un ou plusieurs points et qui renferment des granulations pigmentaires. 2. Des leucocytes mélanifères. 3. Des grains pigmentés, de volume variable libres dans le sang. Ces grains pigmentés libres proviennent vraisemblablement de la destruction des éléments parasitaires; ils sont recueillis par les leucocytes, comme il arrive pour toutes les matières pulvérulentes introduites dans le sang.

Il y a un an déjà que j'ai découvert dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, les éléments parasitaires décrits ci-dessus, depuis lors, j'ai recueilli les observations de cent quatre vingt-douze malades atteints des différentes formes de l'impaludisme: fièvre intermittente ou continue, accidents pernicieux, cachéxie palustre; j'ai constaté l'existence des éléments parasitaires chez cent quarante huit de ces malades.«

Zum Schlusse dieser Mittheilung entwickelt Laveran den Gedanken, dass die Thierchen durch Chinin getödtet werden, und dass dadurch die specifische Wirkungsart dieses Medicamentes erklärt sei.

Wir werden im Verlaufe der Erörterungen sehen, dass Laveran schon in dieser frühen Publication, von den vollständig unpigmentirten Formen abgesehen, denen er übrigens sehr nahe kommt, indem er das häufige Vorkommen ganz wenig Pigment (ein Körnchen) enthaltender kleinster Körperchen erwähnt, alle bisher bekannt gewordenen Formen der Malariaparasiten erwähnt hat; diese Genauigkeit der Beobachtung ist umso bemerkenswerther, als Laveran mit relativ geringen Vergrösserungen arbeitete (400—500 linear). Andererseits muss aber zugegeben werden, dass die Deutung der Befunde späterhin durch Arbeiten Laveran's selbst und anderer Autoren manche Abänderung erlitten hat.

Die fehlenden, gänzlich unpigmentirten Stadien sind alsbald durch Richard bemerkt und beschrieben worden, welcher auf Laveran's Aufforderung die Untersuchungen des Malariablutes in der Stadt Philippeville (Algier) aufnahm und schon im Jahre 1882 der Pariser Akademie eine Bestätigung von Laveran's Entdeckung vorlegen konnte. Richard[11]) gibt in dieser Mittheilung ausdrücklich an, dass die Parasiten in ihrer ersten Jugendform einen kleinen hellen Fleck (»toute petite tache claire«) darstellen, welcher nach und nach heranwächst und Pigmentkörnchen erhält, dass er später die Blutkörper vollständig ausfüllt und unter Sprengung der »Blutkörperchenmembran« frei wird. Im Gegensatze zu Laveran, welcher die Parasiten den Blutkörperchen als von aussen anhaftend ansieht, hält Richard sie für endoglobulär (»Ce microbe a un habitat spécial, le globule rouge du sang, dans lequel il se développe comme un charançon dans une lentille . . .«).

Laveran reiste im Jahre 1882 nach Rom, um zu sehen, ob sich auch im Blute der dortigen Malariakranken dieselben Organismen wiederfänden, welche er in Constantine so regelmässig nachweisen konnte. Seine Untersuchungen ergaben mit den früheren vollständig übereinstimmende Resultate. Die römischen Forscher, denen Laveran bei dieser Gelegenheit seine Präparate zeigen konnte, unter ihnen namentlich E. Marchiafava, kamen der Entdeckung sehr skeptisch entgegen, denn dort hatte der Glaube an den Klebs-Tommasi-Crudeli'schen Bacillus malariae durch bestätigende Untersuchungen von Cuboni und Marchiafava[12, 13]) Boden gefasst. Diese beiden Beobachter sahen nämlich im Blute Malariakranker, besonders zur Zeit der

Anfälle, regelmässig »sporenführende Bacillen«; bald nach ihren diesbezüglichen Publicationen kamen sie jedoch zu der Erkenntniss, dass die von ihnen für Bacillen angesehenen beweglichen Fäden blos Hitzeproducte der rothen Blutkörperchen seien (sie schmolzen nämlich das Blut in Röhrchen ein, bei welcher Manipulation ein Zerfall der Blutkörperchen unvermeidlich zu Irrthümern Anlass geben musste), wie sie schon viel früher von Max Schultze[14]) beschrieben und richtig gewürdigt worden sind. Marchiafava wandte sich nun, diesmal in Gemeinschaft mit A. Celli[15, 16]), der Nachprüfung von Laveran's Befunden zu und bediente sich des Methylenblau zur Färbung der fraglichen Körperchen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind an verschiedenen Orten niedergelegt und lassen sich dahin zusammenfassen, dass in den rothen Blutkörperchen Malariakranker mittelst Methylenblau kleinste Pünktchen oder grössere, unpigmentirte und pigmenthältige Körperchen, welche die Substanz des rothen Blutkörperchens mehr oder weniger ersetzen, färbbar seien. Die Autoren halten die kleinen Pünktchen für Coccen und nehmen an, dass dieselben, zusammenschmelzend, einen Theil der grösseren Körperchen bilden können, dass ferner die pigmentirten Körper wahrscheinlich regressive Veränderungen der rothen Blutkörperchen bedeuten, und dass mit dieser eigenthümlichen Degeneration die Umwandlung des Hämoglobin in Melanin verknüpft sei. Diese Anschauung halten die beiden Autoren noch im Jahre 1884 fest[17]), in welchem Jahre Laveran[18]) in seinem »Traité des fièvres palustres« die Malariaparasiten einer ausführlichen, mit zahlreichen Figuren illustrirten Erörterung unterzieht, wobei er sich eines grundlegenden Materials von 432 mikroskopisch untersuchten Fällen bedient. Um diese Zeit liessen nämlich Marchiafava und Celli in den »Archives italiennes de biologie« einen Aufsatz unter dem Titel: »Les altérations des globules rouges dans l'infection par malaria et la genése de la mélanémie« erscheinen, in welchem abermals die durch Methylenblau färbbaren pigmentirten und unpigmentirten Körperchen geschildert werden. Die Autoren schreiben Seite 166 über dieselben: »Maintenant quelle est la nature de cette altération des globules rouges? Il est hors de doute, que cette altération doit être regardée comme de nature régressive, ou plutôt, elle peut être définie avec Tommasi-Crudeli comme une nécrobiose du globule rouge, dans laquelle s'opère la transformation de l'hémoglobine en mélanine*), et par laquelle il ne

---

*) Im Original nicht unterstrichen.

reste du globule q'un cadavre circulant...« Die Ursachen dieser »Degeneration« geben die Autoren nicht an, sie scheinen aber die für Coccen gehaltenen Pünktchen für dieselbe verantwortlich zu machen. Laveran's »filaments mobiles« werden von ihnen für gleichbedeutend mit Schultze's, durch Hitzewirkung erzielten Spaltungsproducten der rothen Blutkörperchen gehalten, mit denselben Kunstproducten, welche drei Jahre früher von Marchiafava und Cuboni als Bacillen angesehen worden sind.

Diese Anschauungen von Marchiafava und Celli fanden in Tommasi-Crudeli, welcher die Idee des »Bacillus malariae« nicht aufgeben konnte, einen eifrigen Förderer, und dieser war es auch, welcher auf dem internationalen medicinischen Congresse in Kopenhagen 1884 der »Degenerationshypothese« sowohl im eigenen als im Namen der beiden römischen Autoren Ausdruck verlieh.

Das Jahr 1885 brachte bei Marchiafava und Celli einen plötzlichen Umschwung in der Auffassung dieser Dinge herbei, indem in den nun folgenden Abhandlungen der beiden Autoren, die vor kurzer Zeit von ihnen noch für Degenerationen der rothen Blutkörperchen gehaltenen Körper mit einemmale als Parasiten erscheinen. Den Anlass zu dieser Umkehr gab die an dem frischen Blute gewonnene Beobachtung, dass die kleinen unpigmentirten Körperchen lebhafte amöboide Bewegungen zeigen. Wie aus Laveran's früheren Publicationen deutlich hervorgeht, hatte er diese Bewegung, wenigstens bei den pigmentirten Formen, von Anfang an erkannt und beschrieben. Marchiafava und Celli sind aus dem Grunde auf so weiten Umwegen zur richtigen Würdigung der Malariaparasiten gelangt, weil sie anfangs nur gefärbte Blutpräparate betrachtet und auch beschrieben haben, aus denen freilich nicht ersichtlich sein konnte, dass die von ihnen für Degenerationen gehaltenen Körper sich bewegende lebende Wesen sind. Erst als sie im Jahre 1885 die lebhaften und verschiedenartigen Bewegungserscheinungen im frischen Blute wahrgenommen hatten, kamen sie auf die von Laveran so lange früher entdeckte Thatsache von dem wahren Wesen der Malariaparasiten, und nur von diesem Zeitpunkte an wurden die Untersuchungen der beiden Autoren für die Kenntniss dieser Organismen fruchtbringend.

Es war fortan das Verdienst der beiden Forscher, in den Segmentationskörpern die Fortpflanzungsart der Malariaparasiten zu vermuthen, wodurch der Entwicklungscyclus zum erstenmale skizzirt war, ferner waren auch sie es, die über die diagnostische und pathologische Bedeutung der unpigmentirten Formen späterhin sehr werthvolle Bei-

träge lieferten. Auch der für die Malariaparasiten gegenwärtig vielfach gebrauchte, wenngleich nicht glücklich gewählte Name »Plasmodium malariae« rührt von Marchiafava und Celli her; sie[19, 20]) schlugen ihn ursprünglich für die unpigmentirten Körperchen vor, deren Entdeckung sie sich, trotz aller dagegen vorgebrachten Prioritätsansprüche Laveran's, bis heute zuschreiben*). Die späteren, sehr zahlreichen Arbeiten von Marchiafava und Celli, deren Inhalt im Verlaufe unserer Erörterungen häufig wird herangezogen werden, sind hauptsächlich dem unpigmentirten amöboiden »Plasmodium« gewidmet.

Vom Jahre 1885 an fand Laveran's anfänglich so misstrauisch aufgenommene Entdeckung immer zahlreichere Bestätigungen, welche nach und nach aus den verschiedensten Malariagegenden der Erde einliefen; die grosse Mehrzahl dieser Mittheilungen brachte, neben der Bestätigung der schon von Laveran gefundenen Thatsachen, wenig Neues, sie trugen aber alle wesentlich dazu bei, das Studium der Malariaparasiten und die Verwerthung des neuen Befundes zu diagnostischen Zwecken zu fördern. Die namhaftesten dieser Autoren sind: Sternberg[21]), Councilman[22]), Osler[23]), Maurel[24]), James[25]), Sacharoff[26]), Paltauf[27]), Plehn[28]), Quincke[29]), v. Jaksch[30]), Chenzinsky[31]). Neben diesen Autoren, welche das allgemeine und ausschliessliche Vorkommen von Laveran's Hämatozoën bei Malaria erwiesen haben, beschäftigten sich zahlreiche andere Forscher mit der Klarlegung der vielen Gesichtspunkte, welche die Malariafrage im Lichte der neuen Entdeckung darbot.

Von zoologischer Seite war es E. Metschnikoff[32]), welcher den Blutparasiten zuerst zoologisch zu classificiren suchte; er reihte ihn zu den Coccidien, in die Nähe der Klossia soror ein und schlug für ihn den Namen Haematophyllum malariae vor; dieser konnte aber bis jetzt keine allgemeine Verbreitung erlangen. Metschnikoff erörterte auch die Beziehungen des »Haematophyllum« zu den Phagocyten, worüber in dem betreffenden Abschnitte Näheres zu finden ist.

In klinischer Hinsicht verdanken wir C. Golgi[33—37]) sehr werthvolle Beobachtungen, mit denen wir uns ausführlich werden zu beschäftigen haben. Golgi war es, welcher den Zusammenhang zwischen den Fiebererscheinungen und den verschiedenen Entwicklungsstadien der Hämatozoën einerseits, zwischen Fiebertypen und Parasitenformen

*) Ich vermeide es, auf die Einzelheiten dieses so oft wiederholten und ermüdenden Streites einzugehen, und verweise den sich dafür interessirenden Leser auf das Literaturverzeichniss.

andererseits, festzustellen suchte. Durch seine geistreiche Auffassung ist es ihm gelungen, die verwirrende Menge von Formen, welche von anderen Beobachtern ohne Rücksicht auf den biologischen und klinischen Werth an den Tag gefördert wurden, mit einander in klare und natürliche Beziehungen zu bringen. Den Spuren seiner, hauptsächlich der Quartana und Tertiana gewidmeten Methode folgend, suchten Marchiafava und Celli[38], P. Canalis[39]) u. A. die Golgi'schen Gesetze auch für die perniciösen Sommer- und Herbstfieber in Anwendung zu bringen.

Golgi's Untersuchungen brachten ferner die Frage über die Unität oder Multiplicität des Malariavirus in Fluss; während die Mehrzahl der italienischen Forscher für die verschiedenen Fiebertypen verschiedene Hämatozoënarten in Anspruch nehmen, vertritt Laveran die Partei der Unisten, welche die zahlreichen, gegenwärtig bekannten Formen als die Erscheinungsweisen eines sehr polymorphen, aber einheitlichen Wesens auffasst.

Trotz der zahlreichen gewichtigen Bestätigungen für die parasitäre Natur der Malaria und für die pathogenetische Bedeutung der Laveran'schen Körper (im weiteren Sinne) fanden sich dennoch immer einige Forscher, welche die Idee, dass diese Körper Degenerationsproducte seien, weiter hegten und mit neuen Belegen zu unterstützen suchten. Von diesen Vertretern der Degenerationshypothese nennen wir Tommasi-Crudeli[40]), dem sich Maragliano[41]) und Mosso[42–44]) zugesellen; auch in Deutschland wurden einige oppositionelle Stimmen laut. Die von diesen Forschern erhobenen Einwendungen wurden einerseits auf experimentellem Wege widerlegt, so von Golgi[36]) und seinen Schülern Cattaneo und Monti[45]), andererseits durch die genauen Studien der Structur der Hämatozoën als vollständig unhaltbar für immer zurückgewiesen. Die ersten auf die Structurverhältnisse der Hämatozoën ausgehenden Untersuchungen rühren von Celli und Guarnieri[46]) her; dieselben wurden bald darauf von Grassi und Feletti[47]) welche die Quartanparasiten studirten und über die Verhältnisse des Kernchromatin, der Sporulation etc. die ersten histologisch genauen Angaben lieferten, übertroffen. In ähnlicher Weise wurden hierauf die Tertianparasiten durch Romanowsky[48]) und durch mich[49]) studirt.

Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte sind bisher noch spärliche Mittheilungen erfolgt; Erwähnung verdient von denselben die Arbeit von A. Bignami[50]), welcher über die Vertheilung der Parasiten im gesammten Gefässsystem, über Phagocytismus etc. werthvolle Beiträge lieferte.

Wenngleich in der vorliegenden Studie die Absicht verfolgt wird, nur die Malariaparasiten des Menschen eingehend zu besprechen, so können doch gewisse parallel laufende Untersuchungen aus der Pathologie des Thierreiches nicht gänzlich unerwähnt bleiben und dies umsoweniger, als die weitere Entwicklung unserer Kenntnisse von den Blutparasiten des Menschen, an den ähnlichen, blutparasitären Zuständen der Thiere eine vergleichende und vielleicht auch experimentelle Unterlage finden dürfte. Hämatozoën wurden bei Thieren, besonders bei Kaltblütern, schon früher öfter beschrieben (Gruby[51]), E. Ray Lankester[52]), Osler[53]), Lewis[54]) etc.), uns interessiren aber hauptsächlich Gaule's[55—57]) Befunde von den »Würmchen« im Froschblut, eine Entdeckung, welche kurze Zeit nach Laveran's Entdeckung fällt, und welcher alsbald Danilewsky's[74—77]) zahlreiche neue Funde im Blute der Eidechse, Schildkröte und mancher Vögel folgten; namentlich die Hämatozoën der Vögel aus Sumpfgegenden sind es, welche den Malariaparasiten sehr nahe stehen und für die Kenntniss derselben noch viel Nutzen versprechen. Es ist daher begreiflich, dass auch Malariaforscher sich dem Studium dieser Vogelblutparasiten widmeten, wie Celli und Sanfelice[78]) und andererseits auch die Zoologen den Malariaparasiten des Menschen Aufmerksamkeit schenken.

Auch die Therapie der Malaria hat durch Laveran's Entdeckung manche nicht zu unterschätzende Bereicherung erfahren, zunächst dadurch, dass die Ursache der Chininwirkung mit einer Präcision eruirt werden konnte, wie es bisher kaum für irgend ein anderes Heilmittel oder eine andere innere Krankheit erzielt worden ist, ferner auch dadurch, dass es jetzt möglich geworden ist, an der Hand der im Gefolge der Chininverabreichung in kurzen Intervallen vorgenommenen Blutuntersuchungen die Wirksamkeit unserer Therapie genau zu controliren und daraus die günstigsten Bedingungen für ihren Erfolg abzuleiten, wie es von Golgi vor kurzem unternommen worden ist. Die auf den ersteren Punkt bezüglichen Untersuchungen sind am lebenden Objecte schon von Laveran angestellt worden, während später durch mich, ferner durch Romanowsky mittelst genauerer histologischer Methoden die Nekrose der Parasiten in Folge des Chinin nachgewiesen werden konnte.

So beantworteten sich nach langer Zeit die Fragen, welche C. Binz[79]) sich im Jahre 1867, gelegentlich seiner Untersuchungen über die Wirkung des Chinin auf Infusorien ahnungsvoll gestellt hat, nämlich die Fragen nach dem Wesen der Malaria und nach der Ursache der specifischen Chininwirkung.

II.

Untersuchungsmethoden.

Für die Untersuchung der nativen Malariaparasiten gelten die allgemeinen Regeln der mikroskopischen Blutuntersuchung; die Herstellung gefärbter Präparate hingegen erfolgt auf verschiedene Weisen, welche speciell für die Hämatozoën geeignet sind.

Um frisches Blut auf Malariaparasiten zu untersuchen, bereitet man mit Wasser und Alkohol sorgfältig gereinigte und darauf vollständig abgetrocknete Objectträger und Deckgläschen vor. Die Blutentziehung geschieht, indem man mittelst einer Nadel oder besser einer kleinen Lanzette in die vorher mit Seife und Bürste gereinigte und gut abgetrocknete Fingerbeere oder in den Rand des Ohrläppchens rasch einsticht. Ist der hervorgequollene Tropfen zu gross, so tupft man ihn mit einem Leinwandläppchen auf und nun drückt man vorsichtig und dennoch möglichst rasch ein recht kleines Tröpfchen hervor, welches man sofort auf das bereitgehaltene Deckgläschen bringt, indem man dieses mittelst einer Pincette fasst und auf die Kuppe des Tröpfchens führt; nun wird das auf diese Art beschickte Deckgläschen auf den Objectträger gelegt, wobei sich das Tröpfchen Blut rasch zwischen den beiden Glasflächen ausbreitet. Ich halte es nicht für gerathen, dieser Ausbreitung durch irgend welchen Druck oder Zug zu Hilfe zu kommen, denn ich habe dabei oft die Erfahrung gemacht, dass die Blutkörperchen unter diesen mechanischen Insulten in ihrer Form leiden. Es braucht auch nicht gesagt zu werden, dass es zweckmässig ist, jedesmal mehrere Präparate anzufertigen, damit man für ein misslungenes sofort Ersatz hat; ehe man aber ein zweites, drittes etc. Präparat anfertigt, versäume man nicht, den auf dem Finger verbliebenen Blutrest wegzuwischen und für das nächste Präparat ein frisches Tröpfchen hervorzudrücken. Ueber die nothwendige Grösse des Tröpfchens belehrt rasch die Erfahrung; Anfänger in der Blutuntersuchung nehmen immer zu grosse Tropfen. Gerade für die Untersuchung auf Malariaparasiten ist es nothwendig, eine möglichst geringe Quantität Blut unter dem Mikroskop zu haben, weil die bei grösseren Quantitäten sich einstellende Geldrollenbildung die Beobachtung sehr beeinträchtigt, ja oft unmöglich macht.

Ausser der gewöhnlichen Objectträger bediene ich mich oft des von Hayem[80]) angegebenen Objectträgers, welcher in der Mitte eine

durch eine ausgeschliffene Rinne abgegrenzte, kreisrunde Scheibe besitzt; das Niveau der Scheibe ist nicht vertieft; diese Einrichtung hat den Zweck, die rasche Verdunstung des Blutes zu verhindern, wodurch eine längere Beobachtungsdauer ermöglicht wird. Diese Objectträger sind sehr empfehlenswerth, aber durchaus nicht unbedingt nöthig.

Zur mikroskopischen Untersuchung ist eine gute Immersion von grossem Nutzen und auch unentbehrlich, wenn es sich darum handelt, die Details der Hämatozoën deutlich wahrzunehmen, jedoch gelingt es auch mit guten Trockensystemen (400—500 linear) die verschiedenen Formen zu sehen, namentlich wenn man über dieselben schon einige Kenntnisse und Erfahrungen besitzt. Bekanntlich hat Laveran seine Entdeckungen bei schwachen Vergrösserungen gemacht und auch die kleinsten Formen bemerkt.

Das Durchmustern der Präparate erfordert zuweilen eine grosse Ausdauer; bei schweren Malariafällen trifft es sich zwar gar nicht selten, dass man in jedem Gesichtsfelde eine Reihe von Parasiten sieht, womit die Untersuchung sofort erfolgreich ist, bei den leichten Fällen aber, namentlich bei den sporadischen, wie sie z. B. in Wien vorkommen, muss man oft ganze Präparate durchsuchen, ehe man auf einen Parasiten stösst. Uebrigens kommt es auch auf den Zeitpunkt des Fieberverlaufes an, in welchem man die Untersuchung vornimmt, und da gilt es als Regel, dass man einige Stunden vor dem Anfall bis zur Höhe des Anfalles im peripheren Blute die zahlreichsten Parasiten nachzuweisen vermag.

Wenden wir uns zur Herstellung von Trockenpräparaten; diese dienen zur Conservirung von Malariaparasiten, zum genaueren Structurstudium, sie können aber auch unter Umständen den wichtigsten diagnostischen Behelf darstellen.

Man gewinnt die Deckgläschen - Trockenpräparate, indem man entweder auf das eine Deckgläschen, welches mit dem Blutstropfen beschickt ist, dachziegelartig ein zweites legt, das Blut sich ausbreiten lässt und nun die beiden Gläschen rasch auseinanderzieht, oder indem man den Rand eines Deckgläschens der Länge nach über den Bluttropfen der Fingerbeere hinwegführt, wodurch der Rand einen schmalen Blutsaum erhält, und man nun dieses Deckgläschen, im Winkel geneigt, über ein zweites und drittes hinwegzieht. Auf beide Arten erhält man — Uebung und rasches Vorgehen vorausgesetzt, — gleich gute Präparate. Auch hier ist es nothwendig, mit kleinen Tröpfchen zu manipuliren, denn die erhaltene Blutschichte soll so dünn sein, dass die einzelnen Blutkörperchen nebeneinander zu liegen kommen, so dass

sich jedes einzelne von der Fläche aus dem Beobachter präsentirt. Es empfiehlt sich sehr, bei Bereitung der Trockenpräparate die Deckgläschen mit eigenen Pincetten zu fassen, wie sie von Ehrlich zu diesen Zwecken zuerst verwendet worden sind; diese Pincetten gewähren bei entsprechender Uebung manche Vortheile, jedoch auch aus freien Händen gefertigte Präparate liefern verwendbare Objecte. Die Deckgläschen lässt man vor Staub geschützt an der Luft trocknen; ihre weitere Behandlung hängt von den verfolgten Zwecken ab.

Die Fixation und Färbung der Malariaparasiten kann auf verschiedene Art vorgenommen werden.

Laveran mengte auf dem Objectträger ein Tröpfchen Blut mit einem Tröpfchen einer Lösung von Osmiumsäure 1 : 300, applicirte das Deckgläschen und liess nun Glycerin, welchem Pikrocarmin zugesetzt war, durchfliessen; bei diesem Vorgehen färben sich die parasitären Elemente blassrosa, während die Leukocytenkerne eine gesättigt rothe Farbe annehmen. Es tritt ferner an gewissen Körperchen ein doppelter Contour hervor, von welchem wir später sprechen werden.

Marchiafava und Celli färbten die von ihnen anfangs für Degenerationsproducte gehaltenen Parasiten mit Methylenblau und anderen Anilinfarben, erzielten aber keine befriedigenden Resultate, worauf Celli und Guarnieri (l. c.) die Parasiten lebend zu färben versuchten, indem sie ein Tröpfchen Ascitesflüssigkeit, in welcher Methylenblau aufgelöst war, auf die Fingerbeere brachten und durch die Färbeflüssigkeit hindurch den Stich führten, womit erreicht wurde, dass das Blut sofort und unverändert in die Farbe kam. Nun wurde dieses Gemenge zwischen Objectträger und Deckgläschen gebracht und die zunehmende Färbung der Hämatozoën entweder direct unter dem Mikroskop beobachtet, oder das Präparat wurde für einige Stunden in eine feuchte Kammer gelegt und, nachdem die Färbung vollendet war, mikroskopirt.

Die Resultate dieser Methode sind, wie später noch erörtert werden wird, ziemlich mangelhaft, auch ist die Färbungsart unbequem und sie liefert keine Dauerpräparate.

Um letztere zu erhalten, eignen sich verschiedene Modificationen der Ehrlich'schen Blutfärbung, wie sie von Sacharoff, Chenzinsky, Plehn, Romanowsky u. A. angegeben worden sind, ferner die Färbung mit Hämatoxylin nach Fixation mit Pikrinsäure, welche ich für die feineren Structurverhältnisse zuerst in Anwendung gezogen habe.

Zur gewöhnlichen Färbung der Trockenpräparate eignen sich Methylenblau und Eosin am besten. Man legt die mit der ange-

trockneten Blutschichte versehenen Deckgläschen für eine halbe Stunde in eine Mischung von absolutem Alkohol und Aether zu gleichen Theilen, lässt sie dann, nachdem man sie zwischen Fliesspapier getrocknet hat, auf einer halbconcentrirten wässerigen Methylenblaulösung durch eine halbe Stunde schwimmen, wäscht mit Wasser ab, trocknet auf Papier und färbt nun mit einer zweipercentigen Eosinlösung in 60percentigem Alkohol wieder durch etwa eine halbe Stunde, wäscht in Wasser, trocknet gut ab und montirt in Xylolcanadabalsam. Die Leukocyten und die Hämatozoën färben sich auf diesem Wege blau, während die rothen Blutkörperchen und die eosinophilen Körnchen die rothe Farbe annehmen. Man kann die Färbung auch in einem Tempo vornehmen, indem man die beiden Farblösungen in gleichem Volumen mischt. Das Recept für eine solche Mischung wäre:

Concentrirte wässerige Methylenblaulösung	40,
2percentige Eosinlösung in 60percentigem Alkohol	80,
Wasser	40.

Plehn empfiehlt folgende Lösung:

Concentrirte wässerige Methylenblaulösung	60,
$^1/_2$percentige Eosinlösung in 75percentigem Alkohol	20,
Destillirtes Wasser	40.

Adde 12 Tropfen 20procentige Kalilauge.

Diese Mischung soll in 5—6 Minuten gut gefärbte Präparate geben.

Die bisher genannten Färbungen gehen rasch vor sich und eignen sich für eine allgemeine Darstellung der Hämatozoën. Handelt es sich aber um intensivere Färbung, namentlich aber um Aufklärung der Structurverhältnisse, dann muss man zu complicirten oder wenigstens länger dauernden Färbemethoden greifen.

Malachowski[58]) empfiehlt die Sahli'sche Boraxmethylenblaulösung, welche auf folgende Art zubereitet wird:

Concentrirte wässerige Methylenblaulösung	24,
5percentige Boraxlösung	16,
Wasser	40,

nach 26 Stunden zu filtriren.

Die in absolutem Alkohol durch mehrere Minuten fixirten Präparate kommen für 24 Stunden in die Sahli'sche Lösung und werden darauf in Wasser gewaschen.

Auch empfiehlt Malachowski, der Methylenblaulösung einige Körnchen Eosin zuzusetzen, um auf diese Art eine Doppelfärbung zu gewinnen.

Nach eigener Erfahrung kann ich die Malachowski'sche Färbungsart bestens empfehlen, sie gibt relativ rasch Bilder, an denen die Nucleoli meistens gut gefärbt sind.

Romanowsky (l. c.) erhitzt die Trockenpräparate durch 30 Minuten auf 105—110 Grad C. und lässt sie dann auf einer Farbmischung von

concentrirter wässeriger Methylenblaulösung	1,
1percentiger wässeriger Eosinlösung	2,

durch 2—3 Stunden schwimmen, wäscht dann in Wasser, bei Ueberfärbung zuvor in Alkohol ab. Die Mischung wird stets vor dem Gebrauche angefertigt. Die beiden hierzu verwendeten Lösungen können lange Zeit hindurch aufbewahrt werden; und zwar soll die Methylenblaulösung am besten färben, wenn sich auf ihrer Oberfläche Schimmelbildung zeigt; den zur Mischung nothwendigen Theil filtrirt man ab. Bei der Mischung der beiden Farbstofflösungen entsteht ein intensiver Niederschlag, die Farbe soll aber dennoch nicht filtrirt werden, sondern sammt der Trübung zur Verwendung kommen.

Romanowsky nimmt an, dass in seinem Gemenge eine dritte neutrale Farbe entsteht, zu welcher die Kernnetze der Hämatozoën die grösste Affinität zeigen. Mit dieser Methode färbt sich das Plasma der Malariaparasiten blau (bleu de prusse), das Kernchromatin (Nucleolus) carmin violett; die Resultate sind oft sehr schön, doch erhält man häufig dichte Niederschläge, auch bleibt nicht selten die Bildung des neutralen Violett aus und dann färbt sich das Kernchromatin wie das Plasma, also blau.

Ich habe[49]) eine Färbung der Parasiten mit Hämatoxylin nach Fixation mit Pikrinsäure angegeben; dieselbe wende ich mit geringen Modificationen gegenwärtig folgendermassen an.

Das Trockenpräparat lässt man zuerst durch etwa fünf Minuten auf destillirtem Wasser schwimmen, trocknet es darauf zwischen Fliesspapier und zieht es bis zur vollständigen Abgabe des Hämoglobin mehrmals durch eine sehr verdünnte Essigsäurelösung (1 Tropfen Essigsäure auf 20 cm^3 dest. Wasser). Hierauf wird das nun ganz farblose Präparat für zwei Stunden auf die Fixirlösung gelegt:

Concentrirte wässerige Pikrinsäurelösung	30,
Aqu. dest.	30,
Eisessig	1,

aus welcher es, für abermals zwei Stunden, in absoluten Alkohol übertragen wird.

Darauf folgt durch 12—24 Stunden die Färbung in Alaunhämatoxylin*), schliesslich Differenzirung mittelst 0·25percentigem Salzsäurealkohol (Alkohol von 75 Percent) und Ammoniakalkohol (3 Tropfen Ammoniak auf 10 Ccm. 75percent. Alkohol), Auswaschen in 80percentigem Alkohol, Montirung in Xylolcanadabalsam. Das Waschen der Präparate mit Wasser und Essigsäure bewirkt die Entfernung der Eiweisskörper, welche bei der nachfolgenden Pikrinessigsäurebehandlung sonst störende Niederschläge zu geben pflegen. Die mittelst der beschriebenen Methode angefertigten Präparate zeigen die Parasiten wie die Leukocyten, blau gefärbt; die rothen Blutkörperchen bleiben vollständig farblos. In gelungenen Präparaten kommen die Structurverhältnisse der Parasiten sehr schön zum Ausdruck (Siehe Tafel III).

Für die Färbung der Hämoparasiten im Gewebe gibt Bignami Amico[50]) folgende Anleitungen:

Fixation der fein zerschnittenen Gewebsstücke in { 1percentiger wässeriger Sublimatlösung mit 0·75 Percent Cl. Na. und 0·5—1 Percent Ac. aceticum.

Darin bleiben die Stücke durch ½ bis mehrere Stunden, hierauf werden sie in jodirtem Alkohol, schliesslich in absolutem Alkohol gehärtet.

Die Färbung geschieht in gesättigten, wässerigen, resp. alkoholischen Lösungen von Safranin, Methylenblau, Vesuvin, Magentaroth durch 5 Minuten, worauf Waschen in Alkohol folgt.

Neben den Färbungsarten seien ferner die verschiedenen Versuche angeführt, welche dahin abzielen, die Hämatozoën möglichst lange lebend zu erhalten, um etwaige Entwicklungs-, resp. Fortpflanzungserscheinungen an ihnen zu beobachten.

Zur Erreichung dieses Zweckes ist es nothwendig, die Gerinnung des Blutes hintanzuhalten, also der Verdunstung vorzubeugen und das Präparat bei einer constanten Temperatur zu erhalten. Zur Verhütung der Gerinnung empfiehlt Plehn,[28]) Freund's[59]) Vorgang nachahmend, die zur Blutgewinnung dienende Fingerbeere mit reiner Vaseline zu bestreichen und den durch einen flachen Ring von Spirituslack zu einem hohlen Objectträger umgestalteten gewöhnlichen Objectträger, sowie das Deckgläschen mit einem Tröpfchen flüssigen Paraffins zu beschicken und auf diese Art die Berührung des Blutes mit irgend einer, die Gerinnung

*) Ich benütze eine möglichst alte Lösung von 10 Gramm krystallisirtem Hämatoxylin in 100 Gramm absolutem Alkohol. Von dieser wird vor dem Gebrauche 1 Theil mit 2 Theilen einer ½percentigen Ammoniakalaunlösung gemengt.

begünstigenden Substanz zu verhindern. Plehn gibt an, dass unter solchen Vorkehrungen die Blutkörperchen durch zwei bis drei Tage ihre normale Gestalt und ihre Elasticität bewahren. Zur Verhütung der Verdunstung bedient man sich entweder des schon erwähnten Hayem'schen Objectträgers (cellule à rigole), oder man umrahmt den Rand des Deckgläschens mit Paraffin; auch der hohle Objectträger, in dessen Höhlung man ein kleines Tröpfchen Wasser bringt, eignet sich sehr gut zu diesem Zweck.

Ich bediente mich häufig und mit einigem Erfolg eines hohlen Objectträgers, welcher gleichzeitig eine feuchte und eine Sauerstoffkammer darstellt. Derselbe besteht aus etwas dickerem Glas und besitzt in der Mitte eine tiefere Höhlung, als dies bei den gewöhnlichen hohlen Objectträgern der Fall ist; in diese Höhlung führen zwei, in die Oberfläche des Objectträgers eingeschliffene Rinnen, in denen sich je ein dünnes Hartgummiröhrchen, welches den schmalen Rand des Objectträgers um 3 bis 4 Cm. überragt, eingekittet befindet. Die Kittung muss, namentlich an den Einmündungsstellen in die Höhlung exact ausgeführt sein und darf das Niveau des Objectträgers nicht überragen. Das Instrument wird benützt, indem man den Rand der Aushöhlung mit dickflüssigem Canadabalsam bestreicht, in die Höhlung einen Tropfen sterilisirtes Wasser bringt und nun das Deckgläschen, auf welchem man den Blutstropfen durch Schwenken möglichst dünn ausgebreitet hat, vorsichtig anpasst. Das eine Röhrchen wird nun entweder mit dem Sauerstoffgasometer verbunden, oder man leitet in dasselbe den Sauerstoff direct aus dem Erzeugungsapparate (ich bediente mich auf meinen Reisen des Braunsteins mit Wasserstoffsuperoxyd) ein. An der Mündung des zweiten, offenstehenden Röhrchens kann man sich von dem Durchströmen des Sauerstoffs mittelst eines glimmenden Streichhölzchens überzeugen. Auf diese Art, in Verbindung mit dem geheizten Objecttisch ist es mir gelungen, die Hämatozoën länger als sonst lebend zu erhalten.

Zur Erreichung einer gleichmässig geregelten Temperatur bedient man sich eines der gebräuchlichen heizbaren Objecttische (ich arbeite mit Reichert's Tisch) oder eines eigens für das Mikroskop gebauten Heizkastens.

Die Untersuchung im hängenden Tropfen und in der feuchten Kammer hat für den praktischen Arzt keinerlei Werth und auch für die specielle Forschung ist damit bisher noch nicht viel gewonnen worden.

Auch die Beobachtung auf dem erwärmten Objecttisch hat, abgesehen davon, dass man die Hämatozoën ein wenig länger am Leben

erhält und dass gewisse Bewegungserscheinungen lebhafter hervortreten, keinen nennenswerthen Vortheil gebracht und ist für die gewöhnliche Untersuchung zu diagnostischen Zwecken vollständig entbehrlich.

Von noch weniger Erfolg waren die bisherigen Versuche, die Malariaparasiten ausserhalb des menschlichen Organismus zu züchten. Diese Versuche wurden von den meisten Malariaforschern unter den verschiedenartigsten, oft phantastischen Modificationen, auf allen in der Bakteriologie gebräuchlichen und auf neuartigen Nährböden, welche den Lebensbedingungen der Hämatozoën angepasst sein sollten, unternommen, bisher aber stets vollständig erfolglos, so dass die Fragen, ob die Malariaparasiten überhaupt züchtbar sind, ob sie in der Aussenwelt als saprophytische oder als parasitische Organismen existiren u. s. w., gegenwärtig nicht zu beantworten sind. Die Vermuthungen, welche die verschiedenen Forscher über diese Dinge haben, werden im Verlaufe der folgenden Capitel berührt werden. Auf die Einzelheiten all der verunglückten Culturversuche hier einzugehen, halte ich nach dem Gesagten für überflüssig; wer nach dieser Richtung hin zu arbeiten die Absicht hat, der muss auf neue Methoden und Bahnen sinnen, um sein Ziel zu erreichen — wenn es überhaupt erreichbar ist.

Neben den mitgetheilten, allgemein gebräuchlichen Untersuchungsmethoden, mögen noch einige andere Erwähnung finden, welche schwerer zugänglich und daher seltener geübt sind. Zu diesen gehören die Uebertragungsversuche auf gesunde Menschen und auf Thiere, schliesslich die Blutentziehungen aus der Milz.

Seitdem Gerhardt[60]) im Jahre 1884 die Ueberimpfbarkeit der Malaria auf gesunde Individuen durch subcutanes Einspritzen von Malariablut erwiesen hat, wurden ähnliche Versuche nicht selten, amentlich von Italienern, wiederholt. Es handelte sich dabei meistens darum, zu sehen, ob bei den Geimpften derselbe Fiebertypus entsteht, den die Person zeigt, welcher man das Impfblut entnommen hat, oder ob dies nicht der Fall ist. Diese Versuche haben ferner den Zweck, die Frage über die Einheitlichkeit oder die Verschiedenheit des Malariavirus auf experimentellem Wege zu lösen. Bisher haben diese Experimente zu keinen vollständig übereinstimmenden Resultaten geführt, was daraus erhellt, dass die verschiedenen Experimentatoren in der genannten Frage über die Unität oder Multiplicität des Virus, entgegengesetzte Standpunkte vertheidigen. Die Ursachen dieser Verschiedenheit der Impfresultate werden weiter unten auseinandergesetzt und es wird versucht werden zu zeigen, dass die Meinungsdifferenzen ausgleichbar sind.

Die Impfungen werden stets mit frischem Blut ausgeführt, weil die Hämatozoën ungemein empfindlich sind und jeder Zusatz zum Blute ihre Lebensenergie beeinträchtigen, resp. aufheben könnte. Man impft entweder subcutan oder intravenös. Die letzte Art wird von italienischen Forschern mit Vorliebe geübt. Unglücksfälle sind bisher nicht verzeichnet worden.

Marchiafava und Celli sahen sich durch die häufigen Misserfolge der subcutanen Impfung veranlasst, zur intravenösen Einspritzung zu greifen. Sie bewerkstelligen diese in der Weise, dass sie mit einer sterilisirten Pravazspritze aus einer Armvene des Kranken $^1/_2$—1 cm^3 Blut aspiriren und dasselbe nun sofort in die Vene des zu impfenden Menschen einspritzen. Die Venen werden nicht blosgelegt, die gesammten Operationen geschehen durch die Hautdecke hindurch. Dass bei den Ueberimpfungen strengste Antisepsis geübt wird, ist selbstverständlich.

Die Impfungen auf Thiere sind ebenso zahlreich ausgeführt worden wie die Züchtungsversuche und mit demselben negativen Erfolg, obwohl Thiere aller Gattungen, sowohl Kaltblüter als Warmblüter zur Verwendung gekommen sind, so dass wir gegenwärtig mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit behaupten können, dass die Hämatozoën des Menschen auf Thiere nicht übertragbar sind. Aehnliches ist auch mit den Hämoparasiten der Thiere der Fall; auch diese sind auf Thiere anderer Art nicht übertragbar, ja selbst die wenigen Angaben über gelungene Verimpfung auf Thiere derselben Art und Varietät begegnen manchen Zweifeln.

Was schliesslich die Blutentziehung aus der Milz betrifft, so wird dieselbe mittelst sterilisirter Pravazspritze vorgenommen, und zwar zu dem Zwecke, um über die Vertheilung der Hämatozoën im lebenden Organismus einige Auskunft zu erhalten; in der That sind gewisse Formen, welche im peripheren Blut spärlich vorhanden waren, in dem Milzblut in etwas grösserer Anzahl aufgefunden worden, auch wurden einzelne Entwicklungsformen (Sporulation der kleinen unpigmentirten Parasiten), die im Fingerblut gar nicht oder doch höchst selten zu sehen sind, im Milzblut nachgewiesen.

Die Blutentnahme aus der Milz ist nach meiner Ansicht sowohl für diagnostische als für Forschungszwecke überflüssig, denn für den ersten Zweck genügt die Untersuchung des Fingerblutes vollauf und für den zweiten Zweck liefert das Milzblut gegenüber den Leichenbefunden eine sehr spärliche Ausbeute; der Eingriff dürfte also nur ausnahmsweise indicirt sein.

III.

Allgemeine und specielle Morphologie und Biologie der Malariaparasiten.

Die Malariaparasiten sind einzellige Lebewesen, welche in ihren Jugendformen eine mehr oder minder lebhafte amöboide Beweglichkeit aufweisen, während sie in ihren entwickelten Stadien dieselbe vollständig einbüssen und blos geringe, wahrscheinlich durch Contraction gewisser Körperschichten herbeigeführte Gestaltveränderungen zeigen.

Während wir also in den erwachsenen Individuen bestimmte und einfache Formen wiederkehren sehen, welchen ein relativ geringer Spielraum eingeräumt ist, finden wir die jugendlichen Individuen in den verschiedenartigsten äusseren Gestaltungen vor. Im Allgemeinen haben die jugendlichen Individuen eine abgeplattete scheibenartige Form, welche, je nachdem sich der Parasit im ruhenden Zustande befindet oder sich amöboid bewegt, kreisrund, oval, glattrandig oder vollständig unregelmässig gestaltet sein kann. Die erwachsenen Individuen sind kugelig, oder manchmal gleichfalls flachgedrückt.

Das Vorwiegen der flachen Form hängt vielleicht mit dem Wohnorte des Malariaparasiten, dem rothen Blutkörperchen, welches ja eine abgeplattete Form besitzt, zusammen; die vollständig kugelige Form nehmen die Parasiten erst dann an, wenn sie aus dem rothen Blutkörperchen herausgetreten sind.

Die Grösse des Parasiten schwankt je nach seinem Alter; sein Durchmesser beträgt 1 μ bis 10 μ. — Die Parasiten leben meistens einzeln, nicht selten findet man aber auch mehrere Individuen aneinandergelegt vor und, wie ich später entwickeln werde, gibt es unter den Malariaparasiten bestimmte Arten, welche obligat Copulationsformen bilden; diese bestehen aus zwei Einzelindividuen, manchmal auch aus vieren. Die Copulationsformen besitzen im entwickelten Stadium eine doppelt contourirte Membran, welches Attribut den einzeln lebenden Individuen durchaus abgeht, sie sind also als cystische Körper zu bezeichnen.

Die Fortpflanzung der Malariaparasiten geschieht durch einen einfachen Theilungsprocess (Sporulation) im erwachsenen Zustand, wahrscheinlich auch durch Sporenbildung nach vorhergegangener Copulation und Encystirung.

Genauere Darstellung der einzelnen Organisationselemente.

a) Die äussere Zellhaut (Cuticula). Weder im nativen Präparate noch durch irgend welche Präparationsart ist es bisher gelungen, an den einzeln lebenden Hämatozoën eine doppelt contourirte Hülle wahrzunehmen oder darzustellen; dies gilt ebenso von den erwachsenen, sich der directen Sporulation nähernden, oder in dieser befindlichen Körpern, wie von den jungen Formen. Nur ausnahmsweise sieht man an Sporulationskörpern eine feine einfache Grenzlinie, ein doppelter Contour kommt aber nie vor.

Eine Cuticula als deutlich gekennzeichnete, doppelt contourirte Membran zeigen einzig und allein die Laveranschen Halbmonde und jene ovalen oder runden Körper, welche aus diesen durch Gestaltveränderung hervorgehen können. Dieser doppelte Contour ist Laveran von Anfang an aufgefallen und er gibt an, dass man denselben an Präparaten, welche mit Osmiumsäure (1 : 300) behandelt und mit Pikrocarminglycerin gefärbt sind, conserviren kann.

Die späteren Beobachter haben das Vorhandensein dieser Membran nicht sehr in Betracht gezogen; so negirten Marchiafava und Celli[61]) noch im Jahre 1887 die Existenz eines doppelten Contour, während wir in der zwei Jahre später erschienenen Arbeit von Celli und Guarnieri[46]) der Mittheilung begegnen, dass die Halbmonde meistens doppelt contourirt gefunden werden.

Die Bedeutung des doppelten Contour als Beweis von dem Vorhandensein einer Membran ist durch Antolisei und Angelini[62]) bezweifelt worden, indem diese Autoren der Meinung Ausdruck gaben, dass die doppelte Contourirung durch Anhaften einer Schichte Hämoglobinsubstanz an den Halbmonden zu Stande käme.

Diese Ansicht wurde daraufhin auch von Marchiafava und Celli adoptirt, welche seither stets von einer »Hämoglobincuticula« sprechen.

Ich will hier gleich bemerken, dass auch ich bestätigen kann, dass diese Cuticula oft (keinesfalls immer) hämoglobinfärbig ist; daraus folgt aber durchaus noch nicht, dass sie nichts anderes als Blutkörperchensubstanz sei, denn es ist klar, dass der Halbmond, welcher sich, wie alle anderen Formen dieser Parasiten, im Wege der Endosmose nährt, das zu seinem Wachsthum nöthige Hämoglobin durch die Membran hindurch gewinnen muss; dass diese dadurch auch gefärbt erscheinen kann, ist nur natürlich. Ich habe nicht selten, auch in Halbmondkörpern selbst, Hämoglobinfragmente gesehen, welche noch nicht

verdaut waren (Taf. IV, Fig. 47). Ferner ist die Membran, wie schon erwähnt, bei weitem nicht immer gefärbt, sondern sehr oft vollständig glashell und farblos (Taf. IV, Fig. 63, 64; Taf. I, Fig. 57—66).

Weitere Belege für die Existenz einer wirklichen Hülle an diesen Körpern werden bei späteren Gelegenheiten gegeben werden. Eine Structur ist an der Membran, selbst bei starken Vergrösserungen, nicht nachweisbar.

Es sei endlich noch erwähnt, dass Antolisei an den Sporen der Quartanparasiten manchmal einen doppelten Contour beobachtet hat, und dass der genannte Autor der Ansicht ist, dass die Sporen im Allgemeinen eine Hülle hätten.

b) Plasmakörper und dessen Einschlüsse. Jedes Hämatozoon besitzt einen plasmatischen Körper, welcher einen verschieden grossen Theil des gesammten einzelligen Lebewesens einnimmt; relativ am geringfügigsten ist er bei den ganz jungen Formen, indem hier die Grösse des Kernes sehr überwiegt, während bei den erwachsenen Individuen das Verhältniss sich meistens umkehrt. Das Cytoplasma ist in seiner Hauptmasse dem Kerne gegenüber excentrisch gelagert, wie aus den Abbildungen ersichtlich ist (Taf. III).

An den lebenden Parasiten, besonders an allen jungen Formen, ist es meistens unmöglich, das Plasma von dem Kern zu differenziren. Die beiden Bestandtheile bilden scheinbar eine homogene Masse und deshalb dauerte es so lange, bis man zu einer deutlichen Unterscheidung derselben gelangt ist.

In dem gefärbten Präparat hebt sich der mehr oder weniger intensiv gefärbte Plasmaleib ganz deutlich von dem den Kern bildenden ungefärbten Bläschen ab (Taf. III).

Da die amöboiden Fortsätze der jugendlichen Formen aus dem Plasma hervorgehen, so ist es natürlich, dass dieses in dem gefärbten Präparate alle möglichen Formen darbieten kann.

Bei den Protozoën, denen die Malariaparasiten ja angehören, werden allgemein zwei Schichten des Plasmakörpers unterschieden: das Ektosark und das Endosark. Diese Schichten finden sich bei vielen erwachsenen Protisten deutlich von einander getrennt; namentlich bildet die Granulation des Endosarks eine wesentliche Differenz gegen die hyaline Beschaffenheit des Ektosarks. Bei den Malariaparasiten lässt sich eine solche Trennung des Plasma in zwei genau differenzirte Schichten nicht immer durchführen, ebensowenig bei einer grossen Zahl der Rhizopoden, bei den kleineren einfachen Gregariniden und den Coccidien. Celli und Guarnieri[16]) gebrauchten für die Malaria-

parasiten zum erstenmale die Ausdrücke Ekto- und Entoplasma, sie stifteten damit aber einige Verwirrung an, da sie mit Entoplasma den ungefärbten Theil der Hämatozoën bezeichneten, jenen Theil, welcher den Kern darstellt, mit dem Plasma also nichts zu thun hat.

Ich beobachtete, gleichwie Grassi und Feletti, dass in jugendlichen Individuen die Melaninkörnchen hauptsächlich in dem äusseren Theile des Plasma vorkommen, während der innere, dem Kern anliegende Theil, arm an Pigment ist oder gar keines enthält, so dass ich auf dieser Grundlage eine Trennung der beiden Schichten vorgeschlagen habe. In zahlreichen der beigefügten Bilder wird der Leser das genannte Verhältniss ausgesprochen vorfinden; da aber, besonders bei den grösseren Formen, auch das umgekehrte Verhalten zu beobachten ist, oder doch kein wesentlicher Unterschied in der Vertheilung des Pigmentes wahrnehmbar ist, so glaube ich, dass wir am besten thun werden, das Plasma der Malariaparasiten vorläufig als einen Körper ohne deutliche Differenzirung anzusehen. Romanowsky's[48]) Ansicht, dass bei gesunden, von Chinin nicht beeinflussten Parasiten das Pigment die Randschichte stets freilasse, muss ich ganz entschieden widersprechen, ein Blick auf die Abbildungen zeigt, dass sicher eher das Gegentheil der Fall ist; bei jungen, lebhaft amöboiden und daher gewiss vollständig lebenskräftigen Körperchen habe ich sehr oft die Beobachtung gemacht, dass sich die wenigen vorhandenen Pigmentkörnchen an der äussersten Peripherie des Parasiten befanden (Taf. II, Fig. 12—14). Danilewsky findet, dass auch bei den Hämoparasiten der Vögel sich das Pigment in der äusseren Schichte bildet.

Interessant ist es, dass dieses Verhalten einen Gegensatz darstellt zu der bekannten Thatsache, dass bei den übrigen Protozoën die innere Plasmaschichte (Entoplasma) es ist, welche die Granulationen, Verdauungsreste etc. enthält, während die äussere (Ektoplasma) von ihnen frei ist.

Die Plasmasubstanz sieht meistens homogen und hyalin aus, bei erwachsenen Individuen zeigt sie aber nicht selten eine dichte Granulation, welche von schwach lichtbrechenden Körnchen herrührt. Diese Körnchen nehmen auch an der eigenthümlichen Bewegung Theil, in welcher sich die Pigmentkörnchen befinden.

Die wichtigsten Einschlüsse des Plasma werden von den Melaninkörnchen, dem Malariapigment, gebildet. Es wurde schon in der Einleitung erwähnt, dass Heinrich Meckel der Erste war, der dieses Pigment im Blute gesehen hatte, dass ferner Virchow die Bedeutung desselben für die Malaria zuerst erkannt hat. Virchow

ebenso wie Meckel, nahmen damals an, dass das Pigment in der Milz entstehe und von da aus in den Blutkreislauf gebracht werde, während Planer zuerst der Möglichkeit einer Pigmententstehung im Blute selbst gedachte. Die späteren Beobachter theilten sich in ihren Ansichten zumeist in zwei Gruppen, von denen die Einen die Virchowsche Ansicht vertraten, so Frerichs[63]), welcher neben der Milz als Haupterzeugungsort, die Leber als zweite Pigmentbildungsstätte ansah, ferner Mosler[64]) etc., während die Anderen für die Pigmentbildung im Blute selbst plaidirten; unter diesen ist besonders Arnstein[65]) zu nennen, welcher die Melanämie ausdrücklich für das primäre Moment bezeichnete, deren Folge die Melanose sei.

Für die Entstehung des Pigmentes im circulirenden Blute selbst trat beinahe gleichzeitig mit Arnstein auch Kelsch[66]) ein, welcher als Hauptargument die Thatsache anführte, dass man manchmal bei intensiver Melanämie, in der Milz keine Spur von Pigment finde, daher dieses Organ auch nicht als die Quelle des neuen Productes angesehen werden könne.

Eine eigenthümliche Auffassung bekundete C. Schwalbe[67]), welcher durch Einspritzung von Schwefelkohlenstoff und von Kohlenoxysulfid (auch durch Inhalation des letzteren) bei Thieren Melanämie erzeugen konnte und daraus folgerte, dass die Malaria eine Vergiftung mit den genannten Körpern sei und dass diese letzteren in der Malarialuft als Gase vorhanden sein sollten.

Auch B. Afanassiew[68]) hatte eine von den anderen abweichende Idee, indem er die Pigmentkörnchen wegen ihres gleichmässigen Korns für chromogene Mikrococcen hielt.

Marchiafava[69]) hingegen vermuthete schon im Jahre 1879 auf Grund von mikroskopischen Befunden aus dem Knochenmark und dem Milzsaft von Malarialeichen, dass das Melanin innerhalb der rothen Blutkörperchen gebildet werde; er sah nämlich in den grossen Leukocyten der genannten Organe häufig veränderte rothe Blutkörperchen eingeschlossen. Heute wissen wir, dass dies phagocytirte inficirte Blutkörperchen sind.

Denselben Standpunkt hielten Marchiafava und Celli[17]) fest, als sie 1884 schrieben, dass sie die durch Methylenblau färbbaren Körper (die jetzt anerkannten Malariaparasiten) für eine Nekrobiose des rothen Blutkörperchens halten: »dans laquelle s'opère la transformation de l'hémoglobine en mélanine«. Mit dieser Aeusserung haben die beiden genannten Verfasser den Ort der Entstehung des Melanin aus dem Hämoglobin ausgesprochen, nur konnten sie noch

nicht das verursachende Moment dieser so merkwürdigen Umwandlung angeben. Diese letztere Angabe ist zuerst in klarer Weise von Laveran[18]) erfolgt, welcher, gleichfalls 1884, Folgendes schreibt: »Il paraît très vraisemblable, en effet, que les grains pigmentés ne sont que des produits de destruction des hématies, des résidus de leur digestion par les microbes du paludisme, si j'ose ainsi dire, résidus qui s'accumulent dans l'intérieur des corps cystiques« (l. c., S. 205).

Diese Worte bezeichnen in der That den Standpunkt, welchen wir über die Bildung des Malariapigmentes heute einnehmen, und von welchem wir wohl kaum mehr Ursache haben werden abzuweichen.

Das Pigment stellt also ein Verdauungsproduct des Hämoglobin dar; dieses Verdauungsproduct wird durch den Stoffwechsel der Hämatozoën, welche darauf angewiesen sind, sich von der Substanz der rothen Blutkörperchen zu ernähren, erzeugt und es häuft sich im Leibe der Parasiten mit dem Wachsthum derselben an.

Das Pigment erzeugt sich in den Malariaparasiten als feinste, staubartige Pünktchen, als gröbere Körnchen und als deutliche Stäbchen oder Nadeln. Die längsten Nadeln messen circa 1 μ. Durch das Zusammenbacken von zahlreichen Pigmentfragmenten entstehen gröbere Conglomerate in Form von drusigen Massen. Die Farbe des Pigmentes ist in den letztgenannten groben Massen schwarz, während die feinen Nadeln und Körnchen einen leichten Stich ins Braunröthliche haben können. Laveran[9]) (Seite 36) beschreibt die Farbe als dunkel feuerroth (»rouge feu très foncé«) und gibt an, dass er manchmal auch hellblaues Pigment gesehen habe, welches vom schwarzen Pigment herstammen soll. Rosenbach[70]) sah in einem Falle weniger schwarze als farblose, grünliche und röthliche Körnchen.

Concentrirte Salz- und Schwefelsäure verändern das Pigment nicht, hingegen wird es durch Alkalien wesentlich aufgehellt und es erscheint schon nach kurzer Einwirkung derselben rothbraun, ja gelblich*); es wird durch Schwefelammonium gelöst (Kiener). Die chemische Zusammensetzung des Pigmentes ist unbekannt.

Nicht alle Malariaparasiten enthalten Pigment; zunächst sind alle Jugendformen frei von demselben, es gibt aber auch eine bestimmte Parasitenart, welche bis zur Sporulation gar kein Pigment bildet oder

*) Daher ist das Pigment in einem Theile der abgebildeten Parasiten weniger schwarz wiedergegeben als es in vivo der Fall ist; die betreffenden Präparate sind nämlich durch Ammoniak gegangen.

es nur in Spuren aufweist. Diese wichtige Thatsache ist von Marchiafava und Celli gefunden worden; sie erleidet aber eine Einschränkung dadurch, dass die gedachte Parasitenart, wenn sie nur einige Tage Zeit dazu findet, regelmässig Körper bildet, welche stets stark pigmentirt sind (halbmondförmige Körper), so dass eine vollständig ohne Pigmentbildung verlaufende Malaria nur in jenen seltenen Fällen zu Stande kommen kann, in welchen, nach einer besonders schweren Infection mit den unpigmentirten Parasiten, binnen 1—2 Tagen der Tod eintritt.

Neben diesen gänzlich unpigmentirten Formen gibt es solche, welche nur allerfeinste und wenige Pigmentkörnchen enthalten, diese sind von einer Kleinheit, dass sie mit den besten Objectiven gerade noch wahrnehmbar sind; das Plasma sieht eben nur wie fein bestäubt aus. Bei anderen Formen tritt das Pigment in gröberen Partikeln auf, welche um so zahlreicher sind, als der Parasit in seiner Entwicklung fortgeschritten ist, so dass die erwachsenen Formen von Pigmentkörnchen oft besäet sind.

Golgi hat gefunden, dass die Parasiten der Quartana ein gröberes Pigmentkorn haben als die Parasiten der Tertiana; da nun weiter die oben geschilderten, feinst oder gar nicht pigmentirten Formen dem quotidianen Typus entsprechen, so lässt sich im Allgemeinen sagen, dass die Stärke des Pigmentkorns mit der Evolutionsdauer der Parasiten wächst. Ueber die Bewegungen des Pigments und über bestimmte Gruppirungen desselben wird unter dem Punkte »Bewegungserscheinungen« gesprochen werden.

Eine zweite Art von Einschlüssen des Plasma bilden die Vacuolen. Diese sind, wie schon Celli und Guarnieri bemerkt haben, nicht sehr selten, als kleine rundliche oder auch verzogene, helle Unterbrechungen des Plasma, zu sehen; sie sind nicht contractil. Meistens sieht man nur wenige (1—2) und kleine Vacuolen in einem Parasiten. Es kommt aber auch vor, dass das ganze Plasma von ihnen durchsetzt ist, so dass es ein schwammiges Gefüge zeigt, wie z. B. Taf. III, Fig. 32. Ob eine so hochgradige Vacuolisation sich mit der Fortdauer des Lebens der kleinen Thierchen verträgt, das lässt sich schwer entscheiden*). Ich habe öfter beobachtet, dass in ein und demselben Präparate auffallend zahlreiche vacuolisirte Exemplare waren, während man in anderen Präparaten wenige oder keine fand.

---

*) Es sei beiläufig bemerkt, dass gewisse Gregariniden, z. B. Conorhynchus Echiuri, obligat ganz vacuolär sind.

Es scheint, dass von manchen Autoren diese Vacuolisation fälschlich für eine Sporulation angesehen wurde; dem gegenüber verweise ich hier auf die Structur der Sporen, wie sie sich im Lichte besserer Färbemethoden zeigt. Vacuolen haben keine Structur, sie sind Spaltungsräume des Plasma, welche von einer Flüssigkeit erfüllt sind und demnach haben Vacuolisation und Sporenbildung miteinander nichts gemein.

Andererseits wurde der Kern mancher Formen öfter fälschlich als Vacuole angesehen, so von Marchiafava und Celli der grosse centrale Kern der kleinen Formen, welchem sie später, wie ich glaube mit Unrecht, eine biconcave Form zugesprochen haben.

c) Kern und Kernkörperchen. Es ist noch nicht lange her seitdem der Kern der Malariaparasiten als solcher erkannt worden ist. Laveran hob von Anfang an hervor, dass die Hämatozoën sich durch ihre Kernlosigkeit von den Leukocyten unterscheiden, und diese Behauptung scheint die Suche nach einem Kern für lange Zeit hintangehalten zu haben. Laveran hatte insoferne Recht, als die Malariaparasiten in der That keinen Kern besitzen, welcher sich auf gleiche Weise tingirt wie die Kerne der Leukocyten; mit der einfachen Carminfärbung, welche für die Kernfärbung der weissen Blutkörperchen vollständig ausreichend war, hat er in den Parasiten eben kein Gebilde darstellen können, das einem Kern ähnlich sah.

Marchiafava und Celli haben unter ihren zahlreichen Abbildungen der kleinen unpigmentirten Formen hie und da ganz deutliche Structurbilder, sie haben den Structurverhältnissen aber keine besondere Beachtung geschenkt.

Erst Celli und Guarnieri[46]) gingen mit der schon erwähnten Färbungsmethode auf dieselben ein, doch ohne viel Glück, da sie sich verleiten liessen, den Kern für einen Theil des Plasma (ihr Entoplasma) zu halten; eine ausreichende Färbung des Kernchromatin ist ihnen aber bei den pigmentirten Formen überhaupt nicht geglückt; wenigstens ist auf den ihrer Arbeit beigegebenen Tafeln von einem solchen nichts zu sehen.

Erst Grassi und Feletti[47]) gaben über Kern und Kernkörperchen der Quartanparasiten genaue Auskunft; bald darauf erfolgten von mir[49]) und von Romanowsky[48]) diesbezügliche Mittheilungen über die Tertianformen. Seither habe ich mich davon überzeugt, dass die Structurverhältnisse auch der kleinen pigmentirten und unpigmentirten Formen denen der grossen analog sind.

Im lebenden Präparat sieht man nur in bestimmten Stadien, und auch da nicht immer, etwas von der Structur der Parasiten, diese

sind: das Sporenstadium der quartanen Parasiten und die vollentwickelten grossen, sogenannten freien Formen. Bei den Sporen stellt sich der Kern als glänzender, stark lichtbrechender Körper dar, welcher die Hauptmasse der Spore bildet und an welchem sich ein kleineres, noch mehr glänzendes Körperchen (Nucleolus) unterscheiden lässt (Taf. Fig. II, 6—8.) Seltener ist der Nucleolus bei den nativen Sporen des Tertianparasiten zu sehen (Taf. II, Fig. 22, 23). Der Kern der grossen Formen wurde von früheren Beobachtern oft gesehen und beschrieben; derselbe bildet im Inneren des Parasiten eine relativ grosse Blase, welche zuweilen von der strömenden Plasmabewegung hin- und hergewälzt wird, es fällt auch auf, dass das Pigment nie in ihn hineingelangt, sondern von seiner Grenze gleichsam abprallt (Taf. II, Fig. 24). An diesen Kernen der grossen lebenden Formen sieht man einen deutlichen Grenzcontour, so dass man wohl von einer Kernhülle sprechen kann; an gefärbten Präparaten ist es mir nie gelungen, dieselbe wahrzunehmen. Wie sich aus gefärbten Präparaten ergibt, stellt der Kern ein relativ grosses, mehr oder weniger rundliches, bläschenartiges Gebilde dar, welches meistens excentrisch gelagert ist. Der Kern ist gar nicht oder nur wenig gefärbt; blos an der Peripherie besitzt er ein tiefdunkel gefärbtes Körperchen, um welches herum sich öfter eine schwach tingirte Zone befindet; dieses Körperchen enthält die grösste Masse des Kernchromatin; es ist der Nucleolus*).

Es können auch zwei Nucleoli vorhanden sein (Taf. IV, Fig. 15 und 17). In dem Nucleolus zeigen sich manchmal mehrere dunkle Punkte, wie in Taf. III, Fig. 8, 15, 16 deutlich sichtbar ist. Es sind meistens ganz regelmässig gestellte Körperchen, deren Rolle mir unbekannt ist.

Nach meiner Ansicht gibt es ein Stadium, in welchem der Nucleolus verschwindet, indem er wahrscheinlich in dem Plasmakörper aufgeht (Taf. III, Fig. 8—18), dann sieht man nur leere Kerne bleiben, wie Taf. III, Fig. 19—21 zeigt; ferner ein zweites Stadium, in welchem der Kern chromatinhältig wird, wie in Taf. III, Fig. 21, worauf er

---

*) Romanowsky spricht nicht von einem Nucleolus, sondern von dem chromativen Fasernetz des Kerns und spricht den »hellen Hof« als den Kernsaft an. Ich glaube, dass dies mit der gebräuchlichen Annahme im Widerspruche steht; die Protisten haben, soweit dies überhaupt bekannt wurde, grosse bläschenförmige Kerne mit einem oder mehreren Nucleoli; da wir genau dieselben Verhältnisse auch bei den Malariaparasiten wiederfinden, so thun wir am besten, die usuelle Nomenclatur beizubehalten.

schliesslich aufhört, als solcher kenntlich zu sein, so in Taf. III, Fig. 22, und Taf. IV, Fig. 5—10.

Ueber diese Dinge wird bei der Sporulation noch Näheres zu finden sein, ich bemerke hier nur, dass Romanowsky, ebenso wie Grassi und Feletti, von dem Verschwinden des Nucleolus und des Kernes nichts erwähnen, sondern dass diese Autoren ein Fortbestehen der beiden Zellenbestandtheile bis zur Sporulation, welche nach Romanowsky karyokinetisch erfolgen soll, annehmen.

Ich muss wohl kaum mehr hervorheben, welche Wichtigkeit der genauen Structurkenntniss der Parasiten zukommt; durch sie allein sind die Einwände gegen die belebte und selbstständige Natur der Hämatozoën ein- für allemal widerlegt worden; seitdem die ersten Mittheilungen über diese Verhältnisse erschienen sind, ist von Seiten der Anhänger der Degenerationshypothese kein weiterer Zweifel laut geworden.

d) Bewegungserscheinungen. Diese Erscheinungen waren es, welche Laveran zuerst den Beweis dafür gegeben haben, dass die pigmentführenden Körper lebende Wesen sind.

In der That bieten die verschiedenen äusseren (amöboiden, geisselnden) und inneren (Plasmaströmungen) Bewegungen der Malariaparasiten ein Bild von einer Art, wie man es fesselnder wohl kaum unter dem Mikroskop vor sich zu haben pflegt. Laveran unterschied an den Hämatozoën von Anfang an dreierlei Bewegungen:

1. Die amöboide Bewegung, 2. die Bewegung der Geisselfäden, 3. die Bewegung des Pigmentes. Marchiafava und Celli fügten noch die Beobachtung eines undulirenden Saumes hinzu.

Die amöboide Bewegung der Malariaparasiten besteht in einer mehr oder weniger lebhaften Gestaltveränderung, welche durch das Hervorstrecken und Einziehen zarter oder plumper Pseudopodien bewirkt wird.

Laveran beobachtete diese Art der Bewegung sowohl an den grösseren und mittelgrossen Körpern als an den kleinsten wenig Pigment führenden Körperchen; Marchiafava und Celli fügten dem die Beobachtung bei, dass auch die unpigmentirten Formen amöboide Bewegungen, und zwar in der lebhaftesten Weise, zeigen.

Die amöboide Beweglichkeit kommt hauptsächlich den jungen Formen zu; sie nimmt mit der Weiterentwicklung der Parasiten gradatim ab. Am geringsten ist sie nach Golgi bei dem Parasiten der Quartana, und zwar von vorneherein, während sie bei den unpigmentirten Formen der perniciösen Fieber, wie Marchiafava und Celli

gezeigt haben, sehr lebhaft vor sich geht; an Lebhaftigkeit der Bewegung nehmen die Jugendformen des tertianen Typus zwischen den genannten Arten die Mitte ein.

Die amöboide Beweglichkeit nimmt auf dem geheizten Objecttisch zu; sie ist aber auch ohne diese Beihilfe gut wahrnehmbar, doch muss bemerkt werden, dass nicht alle Formen gleichzeitig in Bewegung sind, man findet die Mehrzahl in ruhendem Zustand. Wie die anderen Bewegungsformen dieser Parasiten, so zeigt auch die amöboide eine gewisse Launenhaftigkeit, sie geht bald lebhaft, bald träge vor sich, hält vollkommen ein, ohne dass man den Grund für diese Verschiedenheiten finden kann.

Eine nennenswerthe Ortsbewegung ist mit der amöboiden Bewegung nicht verbunden, sie ist hauptsächlich als eine Gestaltveränderung anzusehen; es ist begreiflich, dass der Parasit in dem engen Raume des rothen Blutkörperchens bezüglich Ortwechsel recht beschränkt ist.

G e i s s e l f ä d e n. Die Geisselfäden entwickeln sich aus grossen, fertigen Formen; ich finde in der Litteratur nur eine einzige Angabe von M a r c h i a f a v a und C e l l i [71]) (Seite 159) über die Beobachtung eines Geisselfadens an einem nicht ausgewachsenen endoglobulären Parasiten vor. Die Entwicklung der Geisselfäden aus den grossen sphärischen Formen kann man sehr häufig unter dem Mikroskop beobachten; sie geht an den sphärischen Körpern der Halbmondreihe folgendermassen vor sich: Das bisher ruhig daliegende runde Körperchen beginnt plötzlich von ganz intensiven, zuckenden Bewegungen befallen zu werden, welche dasselbe hin- und herwerfen und mit Einziehungen und Ausbuchtungen des Randes verbunden sind; bald darauf stossen an verschiedenen Stellen des Saumes mit grosser Energie handschuhfingerartige Fortsätze hervor; d i e F o r t s ä t z e w e r d e n v o n d e r M e m b r a n d e s K ö r p e r c h e n s g e b i l d e t, w e l c h e d e n a n d r ä n g e n d e n G e i s s e l f ä d e n e i n e Z e i t l a n g (o f t a u c h d a u e r n d) w i d e r s t e h t, schliesslich aber einreisst, worauf die plumpen Fortsätze zurücksinken und aus ihnen lange, dünne Fäden hervorschiessen, welche so lebhaft um sich herumpeitschen, dass man ihren Contour nur hie und da und auch dann nur fragmentarisch erblicken kann. Es ist oft geschildert worden, wie heftig die Geisselfäden die umliegenden rothen Blutkörperchen peitschen und ihnen tiefe Furchen in den Leib ziehen, die sich allerdings sofort wieder ausgleichen (Taf. II, Fig. 62—66).

An den Geisselfäden sieht man oft knopfartige Anschwellungen, die den Platz zu wechseln scheinen, meistens ist auch ihr freies Ende

kolbig aufgetrieben; hie und da sieht man auch ein feines Pigmentkörnchen in ihrer Substanz liegen. Zahl und Anordnung der Geisseln sind verschieden. Man beobachtet 1—5 Fäden an einem Körperchen; meistens sind sie wegen ihrer überaus heftigen Bewegung schwer zu zählen. Sie können aus einer Seite des sphärischen Körperchens oder aus beiden Hälften desselben symmetrisch oder unsymmetrisch hervorgehen. Die Bewegung der Geisselfäden dauert etwa 15—30 Minuten an, sie wird nach und nach schwächer, intermittirend und hört schliesslich ganz auf. Man kann dann zuweilen die ruhenden Fäden an den Körperchen haften sehen, oft trennen sich die Geisseln jedoch von den Körperchen und sie schwimmen darauf mit einer an Aale erinnernden Lebhaftigkeit im Plasma umher; diese freigewordenen Geisselfäden bilden die einzige Form der Malariaparasiten, welcher in grösserem Maasse die Fähigkeit des Ortwechsels hat.

Das Schauspiel, welches die Geisselfäden bieten, ist, zumal für den an ähnliche Bilder nicht gewöhnten Pathologen ein ungemein frappirendes und es kann daher nicht überraschen, dass Laveran den geisselführenden Körpern die grösste Aufmerksamkeit schenkte und ihnen auch eine besonders wichtige Stellung in der Biologie der Malariaparasiten zuwies. Laveran hatte nämlich von Anfang an die Vorstellung, dass die Geisselfäden die höchste Entwicklungsstufe des Parasiten bilden; sie sollten sich in den cystischen Körpern entwickeln und zur Zeit ihrer Reife aus ihnen hervorschlüpfen. Damit wäre auch die Fortpflanzungsart der Parasiten gegeben gewesen.

Nicht wenig mag Laveran ein zweiter Umstand zu dieser Auffassung bestimmt haben, und zwar der, dass die Geisselkörper meistens zur Zeit des Anfalls oder kurz vor demselben im Blute zu finden sind, während sie in den apyretischen Intervallen selten vorkommen.

Laveran's Angaben bezüglich der Geisselfäden wurden von Richard bald bestätigt, während die italienischen Beobachter die Geisselkörper anfangs gar nicht erwähnten, später nur als seltene Vorkommnisse concedirten. So ist in den ersten Mittheilungen von Marchiafava und Celli von diesen Körpern gar nicht die Rede u. zw. aus dem einfachen Grunde, weil diese Forscher ihre Untersuchungen damals nur an gefärbten Präparaten anstellten, an welchen die Geisselfäden selten sichtbar sind. Im Jahre 1886 sahen dieselben zwei Beobachter[61]) unter 42 Fällen von schweren Fiebern die Geisselkörper viermal, im Jahre 1887 unter 120 Fällen nicht ein einzigesmal. Es ist also

begreiflich, dass sie in ihnen selten erreichte, letzte Stufen der Parasiten erblickten [19]).

Von nicht französischen Forschern brachte erst Councilman [22]) die Häufigkeit der genannten Körper wieder zur Sprache.

Von der Bedeutung, welche Laveran seinen Geisselkörpern zugeschrieben hat, ist man, nachdem die Fortpflanzungsart der Parasiten sich auf andere Weise herausgestellt hat, allgemein abgekommen, und gegenwärtig wird die Bedeutung der Geisselfäden, wie ich glaube, zu sehr unterschätzt.

Grassi und Feletti [72]) erblicken in ihnen nur Erscheinungen der Agonie und dieser Ansicht schliessen sich nun auch Marchiafava und Celli [73]) an, wie aus ihrer letzten gemeinschaftlichen Arbeit hervorgeht. Grassi und Feletti motiviren ihre Ansicht damit, dass die Geisselfäden sich erst einige Zeit nach der Blutentnahme im Präparate entwickeln, dass sie im circulirenden Blute selbst nicht vorhanden sind und dass sie verschieden an Zahl und Anordnung sind.

Nur Danilewsky [75]) hält gegenwärtig — neben Laveran — an der Ansicht fest, dass die Geisselfäden als Organe der Parasiten zu betrachten sind, indem er ihr constantes Vorkommen bei dem Polymitus avium hervorhebt.

Ich habe im Laufe meiner Untersuchungen den Geisselfäden besondere Aufmerksamkeit geschenkt und bin zu folgendem Resultat gekommen. Die Geisselfäden kommen bei allen Malariaparasitenarten vor; am häufigsten sind sie an den Sphären, welche in die Reihe der Halbmonde gehören, zu beobachten, beinahe ebenso häufig bei den tertianen, seltener bei den quartanen Parasiten. Die Häufigkeit des Vorkommens, welche aber nur durch wiederholte und genaue Untersuchungen des Blutes zu constatiren ist, gibt mir die Ueberzeugung, dass die Geisselfäden als obligate Attribute des in einem bestimmten Stadium der Entwicklung befindlichen Parasiten anzusehen sind. Wie schon früher erwähnt wurde, sind es die grossen, entwickelten, sphärischen Formen, welche Geisselfäden aussenden, es ist also begreiflich, dass die Flagellen während der Paroxysmen, in welchen die grossen Formen überwiegen, häufiger zu finden sind, als während der Apyrexien.

Bei manchen Parasitenarten, so bei dem Tertianparasiten (Golgi), sind die Geisselfäden regelmässig und oft in grosser Zahl, wenige Augenblicke nach der Blutentnahme zu constatiren; eine längere Dauer (etwa 10—30 Minuten) vergeht, ehe sie an den Sphären der Halbmondreihe erscheinen. Ich habe beinahe in allen Fällen von Malaria, welche

einen einigermassen reichlichen parasitären Blutbefund aufgewiesen haben und deren Dauer eine mehrmalige Untersuchung ermöglicht hat, Geisselkörper auffinden können.

Nach meiner Ansicht sind diese Gebilde, wie schon erwähnt, durchaus nicht als Agonieproducte zu betrachten; es wäre nicht einzusehen, weshalb immer nur eine relativ geringe Zahl der vorhandenen Parasiten dieselben aufweist, während ja alle Körper innerhalb kurzer Zeit im Präparate absterben. Auch müssten im circulirenden Blute, in welchem, wie ich später nachweisen werde, zur Zeit des Paroxysmus ein massenhaftes Zugrundegehen der Parasiten stattfindet, also agonisirende Formen in Menge vorhanden sind, hie und da Geisselfäden zu sehen sein; dasselbe sollte man auch nach Chininverabreichung erwarten. Es bestätigt sich indessen keine dieser Voraussetzungen. Endlich spricht die ausserordentliche Lebhaftigkeit der Bewegung überzeugend gegen die Annahme eines »Agoniephänomens«.

Meine Auffassung ist, dass wir in den Geisselfäden Organe zu erblicken haben, welche die Anpassung der Parasiten an saprophytische Verhältnisse vermitteln. Ich vermuthe, dass die Geisselkörper den ersten Beginn einer Lebensweise ausserhalb des menschlichen Körpers eingehen und dass in Folge des nicht zusagenden Nährbodens das Absterben der jungen Saprophyten eintritt.

Diese Erklärung macht es begreiflich, weshalb nur entwickelte Formen Geisselfäden bilden; es sind eben nur die kräftigen, gutgenährten, grossen Körper im Stande, jene hervorzubringen, sie allein wären dazu berufen, bei entsprechendem Nährboden in den saprophytischen Zustand überzugehen.

Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme oder eine Widerlegung derselben wäre nur durch gelungene Züchtungsversuche zu erbringen, doch glaube ich, dass für sie gegenwärtig mehr Momente sprechen, als für die Ansicht von Grassi und Feletti.

Was die Färbung der Geisselfäden betrifft, so gelingt diese nur dann, wenn man die bestrichenen Deckgläschen sofort in eine feuchte Kammer bringt und in derselben durch etwa eine Viertelstunde lässt; das heisst, man muss den Geisselfäden Gelegenheit geben, sich zu bilden. Sind sie vorhanden, dann färben sie sich so wie das Plasma.

Die dritte Bewegungsart ist jene, welche im Inneren der Parasiten vor sich geht und in der mehr oder minder lebhaften Durcheinanderbewegung des Pigmentes sichtbaren Ausdruck findet. Bei geringer Bewegung verändern die Pigmentkörnchen in träger, oft kaum merklicher Weise ihren Ort, während sie bei starker Bewegung wie ein

Mückenschwarm durcheinander wirbeln. Laveran hat in dem letzteren Fall den Anblick sehr passend mit der Unruhe des siedenden Wassers verglichen; seine Ansicht ist, dass die Bewegung durch die im Inneren des Parasiten eingeschlossenen Geisselfäden zu Stande kommt, und dass die Pigmentkörnchen dabei mitgerissen werden. Andere Autoren erblicken in der Pigmentbewegung ein Brown'sches Phänomen. Man muss aber der letzteren Ansicht widersprechen, wenn man sieht, auf wie gewundenen Wegen die Pigmentkörnchen durcheinander schwirren; es ist eben keine Zitterbewegung, sondern eine fortschreitende, wenn auch häufig wiederkehrende Ortsveränderung. Gegen Laveran's Ansicht wurde mit Recht geltend gemacht, dass die Pigmentbewegung auch an den jüngeren Formen, welche keine Geisseln entsenden, zu sehen ist.

Ich glaube, dass es sich um eine strömende Bewegung des Plasma handelt, welche, durch verschiedene Umstände gehemmt oder gefördert, die Pigmentkörnchen langsamer oder rascher durcheinander treibt.

Am besten sieht man diese Bewegung an den erwachsenen, pigmentirten Formen der Tertianparasiten und an den Sphären der Halbmondreihe; die Formen der Quartana haben oft ganz ruhendes Pigment, während dasselbe bei den Tertianparasiten beinahe immer in Bewegung gefunden wird. Die Halbmonde zeigen, so lange das Pigment zerstreut in ihnen liegt (i. e. die jungen Halbmonde), oft eine leichte Pigmentbewegung, ist das Pigment in ihrer Mitte klumpig concentrirt, dann steht es still. Bei den sphärischen Körpern, die aus den Halbmonden entstehen, ruht das Pigment eine Zeit lang, dann wird es aber unter dem Mikroskop häufig beweglich und geräth nach und nach in das heftigste Schwärmen; um diese Zeit pflegen die Geisselfäden auszubrechen, worauf im Pigment Stillstand erfolgen kann, aber nicht erfolgen muss.

Die Pigmentbewegung ist auch an einem Theile jener Formen zu sehen, welche ich später als »Chininformen« beschreiben werde.

Die Dauer dieser Bewegung ist verschieden lang; auf jeden Fall währt sie bei weitem am längsten von den drei besprochenen Bewegungskategorien. Ich habe sie in meiner feuchten Sauerstoffkammer durch 24 bis 48 Stunden beobachten können.

Es ist bisher nicht sicher entscheidbar, ob auch in Parasitencadavern die Bewegung fortdauert oder nicht. Die Beantwortung dieser Frage hängt von der Definition eines solchen Cadavers ab. Man sieht z. B. sehr oft, wie sich von einem grossen, sphärischen Körper einzelne kleinere, pigmenthältige Kugeln, welchen wir die Fähigkeit, sich fort-

zupflanzen, wegen ihrer Kernlosigkeit entschieden absprechen müssen, loslösen, und in denen sich das Pigment lebhaft fortbewegt. Auch die »Chininformen« sind in ihrer Lebensfunction mindestens sehr herabgesetzt und dennoch zeigen sie Pigmentbewegung. Andererseits ist die Thatsache zu beachten, dass in der Leiche alle Parasiten ruhendes Pigment haben. Man wird nach Allem nicht weit fehlgehen, wenn man annimmt, dass in ihren Lebensfunctionen tief beeinträchtigte Parasiten (also kranke Parasiten) noch Pigmentbewegung besitzen können, während abgestorbene dieselbe vermissen lassen, womit aber, wie aus dem Früheren hervorgeht, durchaus nicht gesagt ist, dass alle Formen mit ruhendem Pigment abgestorben sein müssen.

Marchiafava und Celli[19]) haben noch das Vorkommen eines undulirenden Saumes an manchen Sphären (wie es aus der Beschreibung scheint, an jenen der Halbmondreihe) beschrieben; Councilman sah einmal einen Halbmond mit wellenartiger Bewegung des Saumes.

Ich habe die undulirende Bewegung des Saumes an sphärischen Körpern der Halbmondreihe mehrmals beobachtet, doch habe ich den Eindruck bekommen, dass dieses Phänomen von Geisselfäden, welchen die Durchreissung der relativ starken Membran der Sphären nicht gelungen ist, herrührt. Wenn man den Durchbruch von Geisselfäden häufig verfolgt, so sieht man in der Vorbereitung dieses Processes eben nicht selten durch mehrere Augenblicke den »undulirenden Saum«. Eine ähnliche, wenn auch nicht gleichlautende Ansicht scheint Danilewsky[75]) über diesen Gegenstand zu haben. Er schreibt: »Es will mir scheinen, dass diese undulirende Form aus der oben beschriebenen durch das allmälige Einziehen der Geisseln sich bilden kann.« Ich halte es nach dem Gesagten nicht für berechtigt, den »undulirenden Saum« als eine Bewegungsart eigener Kategorie zu betrachten, sondern ich erblicke in ihm nur eine Modification der Geisselbewegung, welche durch die Resistenz der Membran zu Stande kommt; es ist eine Geisselbewegung innerhalb der Membran.

e) Ueber das Verhältniss der Parasiten zu den rothen Blutkörperchen.

Laveran hatte von dem Tage seiner Entdeckung an die Meinung, dass die Parasiten theils frei im Blutplasma, theils den rothen Blutkörperchen angeschmiegt, oder in ihre Oberfläche eingedrückt (»accolé«) leben, und er hält auch heute noch diesen Standpunkt fest. Richard[11]) hingegen war im Beginne seiner Untersuchungen der Meinung, dass die Parasiten sich innerhalb der rothen Blutkörperchen ent-

wickeln und diese, nachdem sie in ihnen gross geworden sind, mit Sprengung einer Membran, verlassen. Später[81]) kam er aber von dieser Anschauung wieder zurück und bekehrte er sich zu Laveran's Auffassung von der extraglobulären Lebensweise der Parasiten. Von den Italienern waren es Marchiafava und Celli, welche die erste Ansicht Richard's, dass die Hämatozoën innerhalb der rothen Blutkörperchen existiren, dass sie also endoglobuläre Parasiten sind, auf das eifrigste vertreten haben. Als hauptsächliches Argument brachten sie die Thatsache vor, dass die amöboiden Parasiten nie die Grenze des Blutkörperchens überschreiten, was manchmal vorkommen müsste, wenn sie denselben blos anliegen würden und nicht in ihrer Substanz festgehalten wären; ferner bezogen sie sich auch auf die Ueberlegung, dass, wenn Laveran's Ansicht die richtige wäre, man auch ab und zu sehen müsste, wie ein Parasit unter ein rothes Blutkörperchen zu liegen käme und dadurch undeutlich sichtbar wäre, was gleichfalls nie zu beobachten sei.

Marchiafava und Celli gehen in einer ihrer Publicationen[73]) so weit, anzunehmen, dass das Hämatozoon nur ein endoglobuläres Leben führen könne und dass alle frei im Plasma befindlichen Formen als »Degenerationsformen« anzusehen seien.

Ich habe zu diesen Dingen Folgendes zu bemerken. Es ist im Allgemeinen sehr schwer zu beurtheilen, ob ein Parasit innerhalb des rothen Blutkörperchens liegt, oder ob er demselben, wie Laveran es will, blos angedrückt ist; die von Marchiafava und Celli angeführten und oben mitgetheilten Kriterien sind für ihre Ansicht nicht ganz beweisend, denn die Klebrigkeit der Parasiten würde sie, selbst bei lebhaften amöboiden Bewegungen verhindern, von dem Blutkörperchen loszukommen, auch wenn sie demselben nur angeschmiegt wären; was den zweiten Einwand betrifft, so muss man die Durchsichtigkeit des rothen Blutkörperchens in Betracht ziehen, welche es bei der Kleinheit des Objectes nicht immer beurtheilen lässt, ob sich der gesehene Parasit ober-, inner- oder unterhalb des Blutkörperchens befindet.

Nach meiner Meinung gibt es nur einen directen Beweis dafür, dass gewisse Parasiten innerhalb des Blutkörperchens liegen, und dieser besteht darin, dass man die sphärischen Körper der Halbmondreihe, seltener die grossen Formen des Tertiantypus (Taf. II. Fig. 25, 26), in dem Momente, in welchem sie das inficirte Blutkörperchen verlassen, beobachten kann. Bei dieser Gelegenheit sieht man deutlich, wie der noch vorhandene hämoglobinfärbige Blutkörperchenrest ganz plötzlich auseinanderweicht und in einige

zarte Tröpfchen zerfällt, während der sphärische Körper, welcher bis dahin ruhig gelegen ist, mit einem kleinen Ruck zur Seite fährt und dabei meistens eine halbe Wendung vollführt. Bei diesem Vorgang gewinnt man die directe Ueberzeugung, dass der Parasit mit Sprengung des Blutkörperrestes aus dem Gehäuse herausgetreten ist (Taf. II, Fig. 62—66). Was die kleinen, unpigmentirten Formen betrifft, so bin ich der Ansicht, dass diese lange Zeit hindurch auf dem Blutkörperchen liegen; man vergleiche die Bilder auf Taf. II, Fig. 41, 42, und man wird mir die Berechtigung dieser Ansicht zugeben; solche Bilder sind bei den Sommerfiebern zahllos zu finden. Aber auch am frischen Präparate lässt sich eine Beobachtung anstellen, welche zeigt, dass der endoglobuläre Parasitismus nicht so einfach zu bestätigen ist, wie es der Fall zu sein scheint.

Hat man ein oder mehrere unpigmentirte, oder auch schon etwas pigmentirte, scheinbar endoglobuläre, amöboide Formen im Gesichtsfeld eingestellt, so öffne man die Irisblende vollständig und werfe mittelst des Hohlspiegels seitliche Strahlen auf das Object. Diese Beleuchtungsart leistet vorzügliche Dienste, wenn es sich darum handelt, das Relief der Körper plastisch zu sehen. Es entstehen nämlich Schatten, welche bei der Durchleuchtung von unten her nicht zu Stande kommen. Bei dieser schiefen Beleuchtung mit offenem Abbe sieht man z. B. die Delle der rothen Blutkörperchen ungemein plastisch vor sich. Sucht man nun die inficirten Blutkörperchen auf, so sieht man, dass die Stellen, an denen man die Parasiten wahrgenommen hat, deutliche Einsenkungen in die Substanz der Blutkörperchen zeigen, und dass der Rand der so gebildeten Grübchen ein ganz scharfer ist. Diese Beobachtung habe ich unzählige Male angestellt und ich fand sie bei allen kleinen Formen (auch bei den Jugendformen der Quartan- und Tertianparasiten) bestätigt, so dass ich nicht anstehe, sie als die Regel anzusehen. Der erwähnten Thatsache gegenüber müssen wir die Versicherung von Marchiafava und Celli, dass die amöboiden Formen endoglobulär sind, mit einigem Zweifel betrachten. Wären die genannten Körper innerhalb der Blutkörperchensubstanz, so wäre nicht einzusehen, woher die wahrgenommene Einsenkung an der Oberfläche der Blutkörperchen herrühren sollte; man müsste, gerade im Gegentheil, erwarten, dass diese glattgespannt sein sollte. Es scheint mir also, dass für diese Formen Laveran's Ansicht Giltigkeit hat, während für die grossen, pigmentirten Körper der endoglobuläre Aufenthalt als erwiesen anzusehen ist.

Ich hätte mich bei diesen histologischen Details nicht so lange aufgehalten, wenn die italienischen Forscher aus ihrer Entdeckung des endoglobulären Wachsthums (welche übrigens, wie erwähnt, schon von Richard gemacht worden ist) nicht allzuweit gehende Ansprüche auf die Autorschaft der Parasiten gefolgert hätten. Für die Biologie des Parasiten und für seine pathologische Bedeutung bleibt es sich vollkommen gleich, ob er von allen Seiten (endoglobulär), oder nur von einer Seite her (extraglobulär) mit der ihn nährenden Blutkörperchensubstanz umgeben ist.

Gegenüber der oben angeführten Ansicht von Marchiafava und Celli, dass alle freien Formen Degenerationsformen seien, ist ausserdem hervorzuheben, dass die freigewordenen Sporen, im Plasma schwimmend, oft massenhaft nachzuweisen sind; ihre Structurfärbung ist eine so prägnante, dass sie ebensowohl vor Verwechslung mit anderen Blutelementen als auch vor dem Verdacht, dass sie »Degenerationsformen« wären, geschützt sind (Taf. III, Fig. 27—30). Auch über das Sporenstadium hinaus entwickelte amöboide Körper sind nicht selten mit voller Wahrung ihrer Structur, frei im Plasma zu finden. Was die übrigen freien Formen, namentlich die grossen pigmentirten betrifft, so verweise ich auf die specielle Beschreibung der Quartan- und Tertianparasiten.

Unter dem Einflusse der Parasiten erleiden die rothen Blutkörperchen mannigfaltige Veränderungen. Bei den pigmenterzeugenden Parasiten gehen sie oft eine mehr oder minder rasche Entfärbung ein, so dass der vorhandene Blutkörperchenrest oft kaum mehr wahrnehmbar ist. Auch Grössen- und Gestaltveränderungen der rothen Blutkörperchen sind häufig zu beobachten. Bei der Tertiana sind die inficirten Blutkörperchen sehr oft hypertrophisch, sie können auf das Drei- bis Vierfache des normalen Volumen anwachsen (Taf. II, Fig. 15—20); wahrscheinlich ist diese Hypertrophie in Analogie zu bringen mit anderen Zellhypertrophien, welche bei Gregarineninfectionen beobachtet werden, z. B. bei der Klossia soror, die in den Nierenepithelien der Schnecke schmarotzt und diese Zellen oft zu ungeheuerer Vergrösserung bringt. Andererseits werden Verkleinerungen, also Schrumpfungen der inficirten rothen Blutkörperchen beobachtet, so die von Marchiafava und Celli zuerst beschriebenen, sehr interessanten »globuli rossi ottonati«. Es sind geschrumpfte Blutkörperchen, welche die Farbe von altem Messing zeigen (Taf. II, Fig. 49); sie sind mit den kleinen, unpigmentirten, oder schwach

pigmentirten Parasiten (Quotidian- und maligne Tertianparasiten) inficirt*).

Bei den stärker pigmentirten, kleinen Parasitenarten sieht man den kleinen Parasiten manchmal gleichsam in einem gefalteten Schleier liegen, welcher vom geschrumpften und vollständig entfärbten Blutkörperchen herstammt; diese Bilder sind äusserst zart und sind zu den schönsten mikroskopischen Objecten zu zählen.

Die geschrumpften Blutkörperchen können bei einiger Erfahrung mit der gewöhnlichen »Morgensternform« nicht verwechselt werden.

Ueber die Verluste an rothen Blutkörperchen in Folge der Malariainfection, sowie über Phagocytose, wird in anderen Abschnitten gesprochen werden.

f) Fortpflanzungsart. Die Fortpflanzung der Malariaparasiten geschieht durch Sporen, welche sich in den ausgewachsenen, reifen Körpern bilden. Von Celli und Guarnieri wurde versucht, auch eine Fortpflanzung durch Knospung, und zwar bei den Sphären der Halbmondreihe, hinzuzufügen, es scheint aber, dass die genannten Autoren diese Ansicht wieder fallen liessen, und das mit Recht, denn jene »Knospen« besitzen keine Structur, sie können also keine Sporen sein.

Aus Laveran's ersten Publicationen geht hervor, dass dieser Forscher schon damals die Sporulationsformen gesehen und beschrieben hat, nur verfehlte er ihre Deutung, indem er sie für abgestorbene, zerfallende Körper hielt. Wie schon früher erwähnt wurde, sah Laveran damals die Bildung der Geisselfäden für die Fortpflanzungsweise der Parasiten an.

Es ist das Verdienst von Marchiafava und Celli[20]), die Bedeutung der Sporulationskörper zuerst vermuthet zu haben; mit voller Entschiedenheit wurde sie aber erst von Golgi[31]) erkannt und ausgesprochen.

Auf diese Weise ist durch Golgi der Entwicklungsgang der Parasiten zunächst der quartanen, dann der tertianen Fieber klargelegt worden. Ein Jahr später gelang es Marchiafava und Celli[61]) auch bei den Parasiten der Sommer- und Herbstfieber, zu denen die perniciösen Fieber gehören, die Sporenbildung nachzuweisen.

Die Sporulation besteht darin, dass in einem bis dahin einheitlichen Individuum eine grössere oder geringere Anzahl von Körperchen erscheint, deren jedes, vermöge seiner completen Zellstructur, zu selbst-

---

*) Diese geschrumpften und dunkler gefärbten Blutkörperchen werde ich der Kürze halber als »Messingkörperchen« bezeichnen.

ständigem Dasein, Wachsthum etc., befähigt ist. Diese Körperchen sind die Sporen und sie bedeuten den ersten Jugendzustand des Parasiten.

Die Sporenbildung erfolgt im Allgemeinen in reifen Individuen, das heisst, in ausgewachsenen, grossen Exemplaren, jedoch sieht man hie und da auch solche Körper, welche noch nicht die Durchschnittsgrösse erreicht haben, Sporen erzeugen.

Die Sporulation hebt die Existenz des sporenbildenden Körpers auf; neben den neugebildeten, jungen Körperchen bleibt ein kleinerer oder grösserer todter Restkörper als Ueberbleibsel des ursprünglichen Mutterparasiten liegen. Dieser Restkörper besteht hauptsächlich aus dem Pigment; er wird von den Leukocyten aufgenommen und in Milz, Leber oder Knochenmark deponirt.

Der Sporulationsvorgang differirt sowohl bei den verschiedenen Parasitenarten, als auch, in gewissem Grade, bei ein und derselben Species.

Am constantesten erfolgt derselbe bei den Parasiten des quartanen Fiebers. Golgi, welchem wir bezüglich der Sporulation die genauesten Aufschlüsse verdanken, zeigte, dass der theilungsreife, das Blutkörperchen völlig ausfüllende Parasit, nach und nach eine zarte radiäre Streifung erhält, und dass sich das bisher im Protoplasma zerstreute Pigment in der Mitte des Körperchens concentrirt und zusammenballt. Die Streifung wird deutlicher und mit einem Male ist der Parasitenleib durch dieselbe in sechs bis zwölf oblonge Abschnitte getheilt, welche um den mittelständigen Pigmentklumpen gruppirt sind. Dieses Stadium vergleicht Golgi mit einem »Gänseblümchen« und man findet bei quartanen Fiebern in der That oft Sporulationskörper, welche den genannten Vergleich zulassen (Taf. II, Fig. 6—8).

Nun beginnen die einzelnen Abschnitte sich zu runden und mit einemmale streben sie als rundliche Körper auseinander und lassen den todten Restkörper zurück. Jedes dieser nun unabhängig gewordenen Körperchen ist eine Spore.

Das Auseinanderstieben der Sporen kann man unter dem Mikroskop beobachten; es erfolgt wahrscheinlich durch allmälige Vergrösserung der Keime, welche schliesslich die Zerreissung des zarten Blutkörperchenrestes zur Folge hat.

In den Sporen der Quartana sieht man oft schon im ungefärbten Zustand einen glänzenden Körper liegen, welcher den Nucleolus bedeutet.

In ähnlicher, wenn auch, wie Golgi nachgewiesen hat, charakteristisch modificirter Weise, erfolgt die Sporulation bei den Parasiten der Febris tertiana. Das Pigment concentrirt sich auch hier in der Regel in der Mitte des sporulirenden Parasiten, doch kann die Concentrirung ebenso gut nach einem Rande hin geschehen, oder sie kann ganz ausbleiben, und in diesem Falle bildet das Pigment gleichsam ein Netzwerk, in dessen Maschen die Sporen entstehen. Nach Golgi soll der Restkörper dieser Parasiten mehr Plasma zurückbehalten als jener der quartanen Formen, auch soll er zuweilen von einem Häutchen umschlossen sein. Der Zerfall in Sporen erfolgt nach demselben Forscher in zwei bis drei circulären Reihen um den Restkörper herum, und es entstehen nicht wie bei der Quartana 6—12, sondern 15—20 Sporen, welche kleiner sind und ungefärbt meistens keinen Nucleolus erkennen lassen. Die Gruppirung der tertianen Sporulationskörper wurde von Golgi mit einer »Sonnenblume« verglichen (Taf. III C. und D.).

Nach meinen Erfahrungen bestehen, wie es ja die meisten bisherigen Beobachter erwähnen, bei der Febris tertiana bedeutende Differenzen in der Form der Sporulationsfigur; sie zeigt nur selten und ausnahmsweise die typische Sonnenblumenform. Meistens sind die Sporen unregelmässig geordnet; ihre Zahl ist grösser als bei der Quartana, ausnahmsweise findet man aber auch geringzahlige Sporenkörper (Taf. II, Fig. 22, 23). Die ansehnlichere Grösse des Restkörpers und seine membranöse Umhüllung habe ich bisher nicht überzeugend wiederfinden können.

Von praktischer Bedeutung ist es, dass es meistens nicht schwer fällt, nach den Golgi'schen Merkmalen die genannten beiden Sporulationsformen von einander zu unterscheiden und auf diese Art den Charakter des Fiebers zu diagnosticiren.

Die Sporulation der kleinen Parasiten der perniciösen Fieber erfolgt, wie Marchiafava und Celli nachgewiesen haben, hauptsächlich in den inneren Organen, und zwar in den Gehirn- und Milzcapillaren; im Fingerblut sind diese Sporulationskörper nur ausnahmsweise zu finden.

Diese kleinen Parasiten sporuliren stets schon zu einer Zeit, wo sie nur einen Bruchtheil des rothen Blutkörperchens ausfüllen.

Die pigmentirten kleinen Formen concentriren das Pigment vor der Sporulation in einem relativ grossen Klumpen (Taf. II, Fig. 35) und zerfallen darauf in sechs bis acht, auch mehr Sporen, welche äusserst klein sind; die unpigmentirten kleinen Formen zerfallen in

ähnlicher Weise in eine geringe Zahl kleinster Sporen (Taf. IV, Fig. 66).

Die feineren histologischen Details der Sporulation wurden bisher nicht in übereinstimmender Weise beschrieben; die Kleinheit der Objecte und die Schwierigkeit der Färbung tragen wohl die Hauptschuld an den auseinandergehenden Ansichten.

Grassi und Feletti[47]), welche die Structurverhältnisse der quartanen Parasiten studirt haben, geben an, dass der Nucleolus der Parasiten sich vergrössere, oft Stäbchenform annehme und darauf in mehrere Stücke zerfalle, um deren jedes sich Kernmembran und Kernsaft bilden solle; es handle sich also um eine endogene Reproduction durch directe Kerntheilung.

Ich[49]) fand bei den Parasiten der Tertiana, dass der Nucleolus in einem gewissen Stadium im Plasma der Parasiten aufgeht, und dass bald darauf der bis dahin chromatinarme Kern chromatinhältig wird, wonach ein Stadium folgt, in welchem der Parasit weder Kern, noch Kernkörperchen besitzt. Hierauf tauchen in dem Plasma dunkle Punkte auf, welche immer mehr an Deutlichkeit gewinnen und die Anlage der Nucleoli der Sporen darstellen. (Taf. III, Fig. 21—25, zeigen Abbildungen von Präparaten, welchen ich diese Darstellung entnommen habe.)

Romanowsky[48]) schliesslich findet, dass die Sporenbildung auf dem Wege der Karyokinese erfolgt. Er selbst gibt aber zu, dass es ihm »nicht gelungen ist, alle die Phasen der typischen Figuren der Karyokinese zu verfolgen«.

Gegen Romanowsky muss ich hervorheben, dass man in sehr gelungenen, nach welcher Methode immer gefärbten Präparaten zahlreiche erwachsene Parasiten findet, welche weder Kern noch Kernkörperchen besitzen und die man gleichwohl nicht ohneweiteres als Cadaver ansehen kann, zumal, wenn die Präparate nicht aus dem Blute von Patienten herrühren, welche mit Chinin behandelt worden sind. Diese kernlosen Formen (es sind stets grössere, entwickelte Exemplare) ignorirt Romanowsky (ebenso wie auch Grassi und Feletti), wie ich glaube, mit Unrecht. Ich mache besonders auf die Bilder (Taf. III, Fig. 8—18) aufmerksam, an welchen der Uebergang des Nucleolus in das Plasma sichtbar ist und welche mich zu der Annahme bestimmen, dass die Sporulation mit dem Untergang der Kernkörperchen und der Kerne eingeleitet wird*).

*) Romanowsky's Bild muss ferner durchaus nicht als Karyokinese gedeutet werden, denn zwei und mehrere Nucleoli sind bei den Malariaparasiten, ebenso wie bei

Von den Sporenbestandtheilen kommt nach meiner Darstellung zuerst der Nucleolus zur Ausbildung; dieser gewinnt einen Plasmamantel, oft noch ehe von dem Kern eine Spur zu sehen wäre (Taf. III, Fig. 1 und 25); erst etwas später erfolgt die Bildung des Kerns selbst (Taf. III, Fig. 2, 24).

Eine Spore ist also nur dann als solche anzuerkennen, wenn ein Kernkörperchen mit einem Plasmamantel, eventuel auch mit einem Kern vorhanden ist. Segmentationsproducte, welche diese Structur nicht aufweisen, sind demnach keine Sporen, sondern Zerfallskörper, wie sie unter verschiedenen Umständen (Fieber, Chinin, Spontanheilung) häufig zur Beobachtung kommen und welche, in Folge Ausserachtlassung der Structurverhältnisse, öfter irrthümlich für Sporen gehalten worden sind (so von Celli und Guarnieri, Plehn).

Im nativen Blutpräparate kann man die Sporen nur dann mit Sicherheit erkennen, wenn sie noch in Häufchen beisammen liegen, während man einzelne, im Plasma schwimmende Sporen ausschliesslich nur durch geeignete Färbung zu diagnosticiren im Stande ist.

g) Der Entwicklungsgang der Parasiten im Allgemeinen.

In den vorhergehenden Abschnitten haben schon so zahlreiche Stadien der Parasiten Würdigung gefunden, dass es nun leicht ist, dieselben zu einer continuirlichen Kette zu fügen. Diese Construirung des Entwicklungsganges der Parasiten ist hauptsächlich das Werk Golgi's, wenn auch zugestanden werden muss, dass vor ihm sowohl Laveran als Richard, Marchiafava und Celli einzelne auf denselben bezügliche Andeutungen gegeben haben.

Golgi erreichte seine Resultate durch wiederholte Untersuchungen des Blutes in relativ kurzen Zeitabständen von zwei bis drei Stunden und durch Vergleichen der einzelnen Befunde miteinander, wodurch er die progressiven Veränderungen der Parasiten genau verfolgen konnte.

Der Entwicklungscyclus der Parasiten der quartanen und tertianen Fieber, wie er von Golgi klargelegt wurde, besteht kurz in Folgendem: Die kleine, freigewordene, stets pigmentlose Spore schwimmt eine

---

vielen ähnlichen Lebewesen gar nichts Seltenes, ohne dass dieses Vorkommen eine Karyokinese beweisen würde.

Zeit lang frei im Blutplasma und wächst in demselben, wie ich glaube annehmen zu dürfen, auch ein wenig an. Hierauf heftet sie sich, vielleicht in Folge ihrer Klebrigkeit, einem rothen Blutkörperchen an, womit sie den Boden zu ihrer weiteren Entwicklung gewonnen hat. Aus der Spore wird hier der kleine Parasit, ohne dass bei diesem Uebergang, ausser dem Wachsthum, irgend eine wesentliche morphologische Veränderung zu constatiren wäre; der junge Parasit besitzt, wie schon früher ausgeführt wurde, eine geringere oder grössere amöboide Beweglichkeit und bethätigt dieselbe innerhalb seines Gebietes, des von ihm bewohnten rothen Blutkörperchens. Mit dem Wachsthum beginnen sich Verdauungsproducte — das aus dem Hämoglobin stammende Melanin — in der äusseren Schichte des Plasmaleibes zu sammeln; schliesslich ist der Parasit auf der Höhe seines individuellen Lebens angelangt, er füllt bei der quartanen Art das ganze, unverändert gebliebene rothe Blutkörperchen aus (bei der tertianen Form bleibt er in Folge der Hypertrophie des Blutkörperchens meistens etwas hinter der Grösse desselben zurück), und nun erfolgt der im früheren Abschnitt besprochene Vorgang der Sporulation. Damit sind wir wieder bei dem Ausgangspunkte der Entwicklung angelangt.

Einen ähnlichen Gang beschreiben die Parasiten der perniciösen Fieber, nur kommt hier ein neues Element hinzu, das sind die Körper der Halbmondreihe, welchen wir eine eingehende Würdigung schuldig sind.

h) Die Laveran'schen Halbmonde und die zu ihnen gehörigen spindelförmigen und sphärischen Körper (Sphären der Halbmondreihe).

Die Laveran'schen Halbmondkörper, resp. die Sphären und Spindel, welche aus ihnen hervorgehen, bildeten seit ihrer Entdeckung den Gegenstand vielfacher Untersuchungen. Ihr räthselhaftes Verhalten nach mehreren Richtungen hin, ihre morphologische Verschiedenheit gegenüber den anderen, schon besprochenen Formen der Malariaparasiten, forderten das Interesse der Forscher in lebhafter Weise heraus. So zugänglich jedoch das Untersuchungsmaterial auch ist, und so leicht lösbar die aufgeworfenen Fragen nach Entstehung und Bedeutung der genannten Körper a priori scheinen mögen, so beweisen die weit auseinandergehenden Meinungen der Beobachter dennoch, dass wir es hier mit den am schwersten zu beurtheilenden Körpern zu thun haben, deren Eigenschaften uns noch durchaus nicht nach allen Richtungen hin klar geworden sind und welche ein weiteres Studium dringend erfordern.

Ehe wir uns der Besprechung über die Bedeutung und Entstehung der Halbmondkörper zuwenden, wollen wir die grobe Morphologie dieser Körper in das Auge fassen.

Die typischen halbmondförmigen Körper besitzen die Gestalt, welche in ihrem, von Laveran erhaltenen Namen (»corps en croissant«) ausgedrückt ist. Es sind schlank gebaute, sehr zierlich aussehende, ziemlich stark lichtbrechende, manchmal ein wenig glänzende Körper, deren Länge etwa 8—10 μ, deren Breite in der mittleren Partie 2—3 μ beträgt. Innerhalb dieser Körper befindet sich immer Pigment, wenn auch in wechselnder Menge; man sieht manchmal blos einzelne Pigmentkörnchen in ihnen (Taf. IV, Fig. 40, 41), öfter aber grössere Pigmentmassen. Das Pigment ist entweder im ganzen Körperchen zerstreut vorhanden, oder es befindet sich in einem Theile desselben, und zwar meistens in der Mitte, bald dichter, bald weniger dicht gruppirt. Ich habe gefunden, dass diese Gruppirung sehr häufig in 8-Form stattfindet (Taf. IV, Fig. 35—36, 46—48), und dass die endgiltige Zusammenballung in zwei Klümpchen oder in zwei Reihen erfolgen kann, worauf ich später zurückkommen werde.

Das concentrirte Pigment ist ausnahmslos ruhend, während die zerstreuten Pigmentkörnchen häufig eine leichte, zitternde Bewegung aufweisen, womit auch ein geringfügiger Platzwechsel verbunden sein kann.

Ich erwähne gleich hier, dass ich die Halbmonde mit zerstreutem Pigment als die jungen Formen, diejenigen mit concentrirtem Pigment als die erwachsenen, entwickelten Formen ansehe. Der Grund dieser Annahme beruht hauptsächlich auf der Analogie mit den Erscheinungen, welche wir bei den anderen Parasitenformen kennen gelernt haben, und er bedarf daher keiner weiteren Ausführung.

Die halbmondförmigen Körper besitzen keine amöboide Beweglichkeit, wohl aber haben sie die Fähigkeit, ihre Gestalt in langsamer Weise zu verändern. Es ist schon von Laveran beobachtet worden, wie unter dem Mikroskop aus manchem Halbmond nach und nach eine Spindel, ein Oval und schliesslich ein vollständig runder Körper entsteht (Taf. II, Fig. 57—61). Diese Gestaltveränderung geschieht in beinahe unmerklicher Weise und erfordert eine Beobachtung von oft mehreren Stunden, um constatirt zu werden. Es scheint übrigens, dass nur bestimmte Halbmonde (es ist wahrscheinlich eine gewisse Entwicklungsstufe) diese Fähigkeit besitzen, denn man kann an Präparaten, welche in der feuchten Kammer

Tage hindurch aufbewahrt worden sind, sehen, dass die grösste Zahl der Halbmonde ihre Form nicht verändert hat.

Im vollständig frischen Präparate sieht man sehr spärliche Spindeln, Ovale etc., so dass man in Trockenpräparaten, welche am besten den Zustand des frischen Blutes wiedergeben, meistens äusserst wenige dieser Körper findet. Ich neige in Folge dessen der Ansicht zu, dass die Formveränderung der Halbmonde ausschliesslich, oder beinahe ausschliesslich, an das Verlassen des menschlichen Körpers geknüpft ist, und dass dieselbe innerhalb der Blutgefässe nicht, oder nur ausnahmsweise zu Stande kommen dürfte.

Ebenso wie die Halbmonde sich zu einer Spindel- oder Cigarrenform ausstrecken können, um darauf durch allmälige Ausgleichung der Durchmesser Ovale und Sphären zu bilden, findet man auch nicht selten Laveran'sche Körper*), deren Schenkel einen kleineren Winkel bilden, wodurch das Bild des Halbmondes gleichfalls wesentlich modificirt wird (Taf. IV, Fig. 51).

Dem Uebergang des Halbmondes in die Sphäre folgen weitere auffallende Veränderungen nach. Das bisher ruhig dagelegene Pigment, welches meistens einen ziemlich regelmässigen Kranz innerhalb des Körperchens bildet, beginnt nämlich die bekannten zitternden und schwärmenden Bewegungen auszuführen, welche wir vorhin besprochen haben; nach einer Weile ist der Pigmentkranz aufgelöst und die nunmehr zerstreuten Pigmentkörnchen tummeln lebhaft im ganzen Körperchen umher. Bald darauf erfolgt die Ausstossung von Geisselfäden, wie das schon an anderer Stelle ausführlich beschrieben worden ist.

Ehe wir auf gewisse Details dieses Vorganges eingehen, müssen wir uns erst das Verhältniss der Laveran'schen Halbmonde zu den rothen Blutkörperchen klarlegen.

Laveran selbst hielt die Halbmonde für frei im Plasma schwimmend und berichtete in seinen ersten Mittheilungen, dass sie nur hie und da an rothe Blutkörperchen gelehnt sind, von denen sie sich aber wieder loslösen können. Es muss jedoch bemerkt werden, dass Laveran schon in seinen ersten Publicationen eine feine Linie erwähnte, welche die Schenkel des Halbmondes in einem Bogen miteinander verbindet und welche nach weiteren Untersuchungen nichts anderes ist, als der Contour des Blutkörperchens, in welchem der Parasit sich entwickelt hat. Diese endoglobuläre Entwicklung der

---

*) Unter dem Ausdruck »Laveran'scher Körper« versteht man gegenwärtig allgemein die Halbmonde.

Halbmonde erkannt zu haben, ist ein Verdienst von Marchiafava und Celli[20]). Die Figuren (Taf. IV, Fig. 35—50) zeigen, dass die Halbmonde entweder vollständig von dem Hämoglobinkörper umschlossen sind, oder dass sie wenigstens zum grössten Theile in demselben liegen; es zeigt sich an ihnen die feine, bald glatte, bald deutlich gezahnte Linie, welche den Contour des Blutkörperchens darstellt und welche in vivo kaum je vermisst wird*).

Ich habe schon früher der Ansicht Ausdruck gegeben, dass die Halbmonde, resp. die sphärischen Körper dieser Reihe, eine echte Membran besitzen und habe mich auf die Erscheinungen bei der Geisselbildung als beweisende Momente bezogen. Hier habe ich noch hinzuzufügen, dass die Membran nicht immer hämoglobinfärbig, sondern oft vollständig farblos ist. Dass bei Antolisei und Angelini[82]) eine Verwechslung von Blutkörperchenrest und Membran stattfindet, wird durch den Widerspruch beleuchtet, welcher darin liegt, dass sie die »hämoglobinfärbige Cuticula« für nicht färbbar erklären. Es ist Jedem, der sich mit Blutfärbungen befasst hat, bekannt, dass hämoglobinhältige Trümmer der rothen Blutkörperchen, so geringfügig sie auch sein mögen, sich mit Eosin noch immer gut färben. Auch die Erwähnung einer gezackten inneren Linie an der Cuticula, welche Antolisei und Angelini erwähnen und von welcher man sich ohne Abbildungen leider keine Vorstellung bilden kann, ist mir nie zu Gesicht gekommen und lässt mich eine Verwechslung zwischen den beiden Dingen — Membran und Blutkörperrest — vermuthen.

Die Membran ist eben nicht an allen, sondern an relativ wenigen Exemplaren zu sehen; neben ihr kann ein breiterer Blutkörperchenrest vorhanden sein, von welchem sie sich scharf abhebt (Taf. II, Fig. 57—65; Taf. IV, Fig. 63 und 64). Sie erhält sich auch bei dem Uebergang der Halbmondform in die Sphäre und ertheilt diesen Körpern eine Eigenthümlichkeit, welche sie von den grossen sphärischen Körpern der früher beschriebenen Formen (Tertian- und Quartanparasiten) unterscheidet.

Es wurde schon erwähnt, dass man diese Sphären sehr oft bei dem Austritt aus dem rothen Blutkörperchen beobachten kann; mit diesem Vorgang kann auch das Verschwinden der Membran, welches wahrscheinlich durch Platzen derselben erfolgt, verbunden sein, oder aber die beiden Processe sind zeitlich von einander getrennt und man sieht dann, wie erst die gerissene Membran zu einer Schlinge oder

*) In einem Theile der Figuren ist von dem Blutkörperchen und von der Bogenlinie aus dem Grunde nichts zu sehen, weil bei der Behandlung mit Pikrinessigsäure die rothen Blutkörperchen beinahe unsichtbar werden.

einem Ringelchen zusammenschnellt, während der Rest des Blutkörperchens in einem zweiten Moment von der Sphäre verlassen wird. Selbst wenn diese Sphären keinen doppelten Contour mehr besitzen, also wenn die Membran geplatzt ist, sind sie noch immer besonders scharf gezeichnet, so dass eine Verwechslung mit anderen Sphären nicht leicht möglich ist; vor dieser ist man, besonders wenn Geisselbildung erfolgt ist, auch noch durch die Kügelchen und Ringelchen, welche sich oft an der Peripherie der Sphären der Halbmondkörper befinden und welche, wie wir gesehen haben, theils von dem Blutkörperchenrest, theils von der zusammengerollten Membran, oder auch von einem abgelösten Plasmastück herrühren, noch weiter geschützt. Diese, am Rande der sphärischen Körper der Halbmondreihe befindlichen Kügelchen (Taf. II, Fig. 66) wurden zuerst von Celli und Guarnieri beschrieben und als Knospung angesprochen, eine Annahme, welche, wie wir gesehen haben, nicht zutrifft und von den Autoren selbst schon verlassen worden ist. Schliesslich senden diese Körper sehr häufig Flagellen aus, womit sie ihre letzte Veränderung erreicht haben. Die eben beschriebenen Vorgänge ereignen sich nicht immer mit derselben Regelmässigkeit; man beobachtet in der Reihenfolge, der Art und Weise der Excapsulation u. s. w. mehrfache Abweichungen, welche zum Theil auch räthselhafte Erscheinungen darbieten. So habe ich z. B. öfter beobachtet, dass der ruhig daliegende, vollständig farblose Blutkörperchenrest plötzlich aufgebläht und hämoglobinfärbig wird, als würde ein Strom von Flüssigkeit aus dem Parasiten in den leeren Sack des Blutkörperchens hineingetrieben; der Rand des Blutkörperchens faltet sich und spannt sich bald wieder straff an, bis er ganz unvermuthet verschwindet und von dem Gebilde nichts übrig bleibt, als einige, kaum wahrnehmbare, leicht gelbliche Tröpfchen (Taf. II, Fig. 62—65). Ich will die zahlreichen Modificationen, unter welchen ich die Excapsulation der sphärischen Körper beobachtet habe, nicht beschreiben; es sind Details, welche gegenwärtig noch unerklärt sind und von denen es fraglich ist, ob sie im Wesentlichen zur Biologie der Parasiten zu rechnen sind. Immerhin ist es aber interessant, diese Vorgänge unter dem Mikroskop zu verfolgen; ihre Fixation durch Zeichnung ist insofern eine schwierige, als die Veränderungen ganz plötzlich eintreten und sehr rasch verlaufen.

Ausser der Umwandlung der halbmondförmigen Körper in Ovale, Sphären und flagellirte Körper ist die Segmentation der Halbmonde zu erwähnen. Diese erfolgt quer und zwar meistens durch die Mitte der Körper (Taf. IV, Fig. 52). Grassi und Feletti[83]) erwähnen

zuerst diese Erscheinung; auf ihre muthmassliche Bedeutung werde ich später zurückkommen, ebenso wird auch die genauere Structur der Halbmonde weiter unten besprochen werden.

In nativen Präparaten sieht man an den Halbmonden manchmal Erscheinungen, welche als Degenerationsvorgänge aufgefasst werden; dieselben bestehen im Auftreten von hellen Kreisen und Flecken, welche unter dem Auge des Beobachters ihre Form ändern. Sie sind öfter fälschlich für Sporen gehalten worden (Taf. IV, Fig. 55, 56).

Nachdem wir die gröbere Morphologie der Halbmonde erörtert haben, wollen wir an die Beantwortung der Fragen gehen, wie die Halbmonde entstehen, was sie bedeuten und was aus ihnen wird?

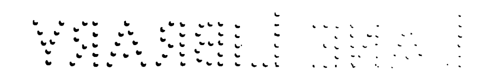
Zum Verständniss dieser Dinge ist es unerlässlich, die Ansichten der verschiedenen Forscher zu kennen, und wir werden dieselben nun ganz kurz der Reihe nach durchgehen.

Laveran, der Entdecker der Malariaparasiten, welcher schon in seinen allerersten Publicationen eine ausgezeichnete Beschreibung der Halbmonde gegeben hat, äusserte sich über ihre biologische Stellung nicht, wie er überhaupt auch die anderen Formen mehr von morphologischer Seite her beleuchtet hat. Es sei aber daran erinnert, dass Laveran[18]) in seinem Buche aus dem Jahre 1884 von den Halbmonden, als »corps kystiques nro. 1, ou en croissant« spricht, und dass er an einer anderen Stelle (Seite 109) derselben Publication aus dem Umstande, dass die Malariaparasiten in freiem und in encystirtem Zustand vorkommen, ihre Zugehörigkeit zu den Protozoën folgert. Wir können daher Laveran's Ansicht über die Halbmonde dahin zusammenfassen, dass er sie für Cysten hält, in welchen sich eventuell die Geisselfäden (welche von Laveran anfänglich als die höchste Entwicklungsphase des Parasiten angesehen worden sind) bilden sollen *).

Eine andere Vorstellung über die Halbmonde wurde von Councilman[22]) gefasst, der, hauptsächlich wegen ihrer bedeutenden Resistenz gegen Chinin, vermuthete, dass sie Sporen wären. Diese Ansicht erhielt sich längere Zeit ohne Widerspruch nud gewann in dem Umstande eine Stärkung, dass bei den Coccidien Keime bekannt sind, welche den Halbmonden in der Form ähnlich sehen (sogenannte »sichelförmige Keime«).

---

*) Siehe auch Laveran[84]), wo dieser Seite 284 schreibt: »Les corps en croissant ne sont vraisemblablement que des formes enkystées.«



Indessen wurde von Marchiafava und Celli erhoben, dass auch diese Formen der Parasiten, wie die übrigen alle, in den rothen Blutkörperchen, und zwar aus kleinen, amöboiden Parasiten, entstehen. Diese Autoren haben es sogar einmal unter dem Mikroskop beobachtet, wie ein wandständiger kleiner Parasit zu einem halbmondförmigen Körper heranwuchs, wobei sich das Blutkörperchen allmälig entfärbte*). Es glückte meines Wissens keinem zweiten Forscher, diesen Vorgang unter dem Mikroskop zu beobachten; allgemeine Bestätigung fand jedoch die Entdeckung von dem endoglobulären Entstehen der Halbmonde, durch welche die Bedeutung der schon von Laveran beschriebenen, über die Concavität des Halbmondes gespannten Linie als Rand des entfärbten rothen Blutkörperchens aufgeklärt war.

Councilman's Ansicht wurde von Antolisei[32]) angegriffen, welcher in dem Pigmentgehalt der Halbmonde einen entschiedenen Beweis gegen die Annahme fand, dass diese Körper Sporen seien; er folgerte, gerade im Gegensatz zu Councilman, dass die Halbmonde erwachsene Formen wären, deren Schicksal es sei, zu Grunde zu gehen. Auf dieser Anschauung weiterbauend, äussern sich Bignami und Bastianelli[35]) dahin, dass die Halbmonde sterile Deviationsproducte der amöboiden Parasiten sind, welche spurlos zu Grunde gehen und welchen daher keine pathologische Bedeutung zukommt. Es scheint, dass Marchiafava und Celli[73]) diese Ansicht adoptirt haben.

Eine, den bisher angeführten Meinungen widersprechende Ansicht, wird von Canalis[39]) vertreten, indem dieser Autor, welcher die Halbmonde gleichfalls aus den amöboiden Formen hervorgehen lässt, gesehen zu haben behauptet, dass die Sphären der Halbmondreihe Sporen bilden. Einige dieser Sporulationsfiguren sind in seiner Arbeit abgebildet zu sehen. Von keinem anderen Forscher wurden jedoch diese Sporulationen bisher wieder beobachtet, so viel nach ihnen auch gefahndet worden ist. Auch meine Bemühungen nach dieser Richtung hin sind erfolglos geblieben.

Es fehlte daher Canalis nicht an Widerspruch, besonders seitens Marchiafava's und Celli's, welche die Sporulationen von Canalis für degenerative Segmentation erklären.

Während indessen die bisher genannten Autoren in dem einen Punkte einig sind, dass die Halbmonde aus den kleinen amöboiden

---

*) Citirt nach Celli und Guarnieri [46]).

Parasiten entstehen, welche ihrerseits auch direct in Sporen zerfallen können (sie sind in dem speciellen Abschnitt als pigmentirte und unpigmentirte Quotidianparasiten, und als maligne Tertianparasiten beschrieben), nehmen Grassi und Feletti[86]) an, dass dies nicht der Fall ist, sondern dass die Halbmonde aus amöboiden Parasiten entstehen, welche der directen Sporulation nicht fähig sind, sondern nur Halbmondkörper bilden können; sie seien zwar von den vorgenannten amöboiden Körpern morphologisch nicht zu unterscheiden, dennoch wären sie sammt der Halbmondreihe als ein eigenes Genus zu betrachten. Grassi und Feletti bezeichnen dieses Genus mit dem Namen Laverania und speciell die bei dem Menschen vorkommende Art desselben, als Laverania malariae.*)

Diese kurze Skizze zeigt genügend, dass die Ansichten über Entstehung, Bedeutung und Schicksal der Halbmondkörper Laveran's diametral auseinandergehen, und dass über die fraglichen Körper weitere Aufklärungen erwünscht waren.

Ich gehe nun zu meinen eigenen Untersuchungen über.

Es ist schon durch Laveran, Marchiafava und Celli bekannt geworden, dass die kleinen amöboiden unpigmentirten, oder wenig pigmentirten Parasiten häufig zu mehreren Exemplaren in einem Blutkörperchen gefunden werden. Man sieht sehr oft zwei bis drei dieser Parasiten, manchmal auch fünf bis sechs derselben in einem Blutkörperchen liegen (Taf. IV, Fig. 24 und 26). Diese Parasiten können entweder von einander getrennt das Blutkörperchen bewohnen, und das ist der weitaus häufigere Fall, oder es liegen, wie ich beobachtet habe, zwei, seltener vier der Parasiten innig aneinandergeschmiegt beisammen (Taf. IV, Fig. 27—32). Im frischen Blut kann man diese, aus zwei bis vier Exemplaren bestehenden Parasitenaggregate nicht als solche erkennen, denn man hält sie dort für grössere, aber einheitliche Parasiten; erst in entsprechend gefärbten Präparaten klären uns die Structurverhältnisse über die Zusammensetzung dieser Körper auf, indem wir dann deutlich zwei Kerne, zwei Kernkörperchen und die aneinandergelegten Plasmaleiber gefärbt erblicken. Daher dürfte es auch zu erklären sein, dass dieses gar nicht seltene Vorkommen von aneinandergelegten Formen bisher von keinem Autor erwähnt worden ist. Diese gepaarten Parasiten nehmen meistens den Rand, seltener die Mitte

*) Die folgenden Blätter, bis zu dem Abschnitt IV, sind einem Vortrag entnommen, welchen ich[87]) auf dem XI. Congress für innere Medicin zu Leipzig 1892 gehalten habe.

des Blutkörperchens ein; sie bestehen bald aus grösseren Exemplaren, bald aus ganz jungen, und manchmal sieht man auch ungleich grosse Formen mit einander verbunden. Die aneinandergelegten Plasmawände sind an manchen Paaren ganz deutlich zu erkennen, an anderen sind sie verschwommen oder kaum mehr angedeutet, so dass man in dem letzten Fall den Eindruck empfängt, dass aus den beiden Parasiten durch Verschmelzung eine neue Form hervorgegangen ist, welche in ihrer Structur noch ihren Ursprung verräth.

Es ist nun die Frage, was man von diesen gepaarten Parasiten halten soll? Soll man es als Zufall auffassen, dass die Hämatozoën auf diese Weise Paare bilden, oder haben wir in diesen Bildungen eine biologische Thatsache zu suchen?

Blicken wir auf jene Classen des Thierreiches, in welche die verschiedenen Forscher die Malariaparasiten und ähnliche Blutparasiten gewisser Thiere einzureihen versuchen, und zwar auf die Sarkodinen, Sporozoën und Flagellaten, so finden wir daselbst als sehr häufige Erscheinung, den Copulationsvorgang. Dieser besteht darin, dass zwei oder mehrere Individuen sich aneinanderlegen und entweder vollständig oder unvollständig mit einander verschmelzen; dabei geht die ursprüngliche Structur der einzelnen Körper mehr oder minder verloren, namentlich pflegen die Kerne gänzlich zu verschwinden; früher oder später bildet sich eine Membran um die verbundenen Körper aus, durch welche dieselben eingekapselt, encystirt werden. Die weitere Veränderung, welche diese Copulationsbildungen, von den Zoologen Syzygien genannt, eingehen, ist meistens die Sporenbildung, so dass es berechtigt erscheint, die Syzygien als eine Art geschlechtlicher Vermengung der Protozoën anzusehen. In manchen Fällen ist das fernere Schicksal der Syzygien bisher unaufgeklärt geblieben und es ist weiteren Forschungen vorbehalten, zu ermitteln, ob die Copulation stets von Fortpflanzung gefolgt wird, oder nicht.

Kehren wir nun zu den gepaarten amöboiden Malariaparasiten zurück, so wird uns die Analogie mit den soeben erwähnten zoologischen Thatsachen zur Vermuthung führen müssen, dass wir es möglicherweise auch hier mit einem Copulationsvorgang, oder mit Syzygienbildung zu thun haben. Ein Blick auf zwei derartig copulirte, halberwachsene Formen legt uns aber ferner noch die Aehnlichkeit mit den Halbmonden nahe, besonders wenn sich das Paar, wie es meistens der Fall ist, randständig im Blutkörperchen befindet. Der äussere Contour der beiden Parasiten geht oft ohne Unterbrechung ineinander über und fällt mit dem Rande des Blutkörperchens zusammen,

der innere Contour ist oft schon concav geformt; dazu kommt die Länge des Copulationskörperchens, welche mit jener eines Halbmondes oft vollständig übereinstimmt, ferner der Umstand, dass sich an den beiden Polen die Hauptmasse des Plasma befindet, wodurch auch die bekannte Polfärbung der Halbmonde erklärt wäre; mit einem Wort, es fehlen blos einige Pigmentkörnchen, und aus der Copulationsform wäre ein junger Halbmond hervorgegangen.*)

Trotz dieser bestehenden Uebereinstimmung wäre es gewagt, zu behaupten, dass die halbmondförmigen Körper Syzygien der amöboiden Formen seien, wenn nicht weitere, zwingende Gründe, für diese Anschauung sprechen würden. Diese entscheidenden Gründe erblicke ich aber in folgenden Punkten: 1. Membranbildung der Halbmonde, 2. Structurverhältnisse der Halbmonde, 3. Bildung und Anordnung des Pigmentes in ihnen, 4. Segmentation.

Ad 1. Was zunächst die Membran der Halbmonde und der zu ihnen gehörigen sphärischen Körper anbelangt, so habe ich schon an anderen Stellen den Beweis zu erbringen gesucht, dass eine solche vorhanden ist; es ist auch schon hervorgehoben worden, dass es die einzigen Formen der Malariaparasiten sind, welche eine Membran besitzen, und ich glaube, dass diese Thatsache schon an und für sich die biologische Verschiedenheit dieser Körper gegenüber allen anderen Formen kennzeichnet. Oben haben wir nun gesehen, dass auch die Syzygienbildung stets von Encystirung gefolgt ist.

Ad 2. Die Structur der Halbmonde weicht von der Structur der amöboiden Formen, aus denen sie hervorgehen, nicht unerheblich ab, doch finden sich andererseits auch sehr häufig Halbmonde, welche in ihrer Structur das Hervorgehen aus zwei Componenten deutlich erkennen lassen.

Schon Celli und Guarnieri hoben hervor, dass die Halbmonde sich immer nur diffus und schwach färben, und dass blos die Pole, ferner hie und da ein oder zwei Körnchen gegen die Mitte des Körperchens, dunkleren Farbenton annehmen. Nach meinen Untersuchungen ergibt sich hierüber Folgendes: Die jungen Halbmonde, i. e. diejenigen, in welchen das Pigment in feinsten Körnchen längs des ganzen Körperchens zerstreut sind, färben sich im Inneren gleichmässig blass, während die Pole und auch die Randzone etwas dunkler gefärbt sind. In

*) Taf. IV, Fig. 32, ist eine Syzygie abgebildet, in welcher schon einige Pigmentkörnchen vorhanden sind; die Aehnlichkeit mit einem Halbmonde ist hier sehr gross.

entwickelten Halbmonden, welche man daran erkennt, dass das Pigment in ein oder zwei Klümpchen, sei es in der Mitte des Halbmondes, sei es mehr einem Pole zu concentrirt ist, sehen wir beinahe ohne Ausnahme den Charakter der Zweitheiligkeit wieder hervortreten, indem ausser den gefärbten Polen und dem Rand sich nun auch eine quere Partie, über welcher das Pigment liegt, und welche den Halbmond in zwei symmetrische Hälften theilt, dunkel färbt; dazu kommt noch, dass das Innere der beiden Schenkel beinahe farblos bleibt, und dass unter dem Pigment in der genannten queren Brücke zwei dunkler gefärbte Punkte erscheinen. Diese Punkte bekommt man an gewöhnlichen Präparaten nicht oft zu sehen, weil sie meistens durch das Pigment verdeckt sind; löst man dieses aber durch mehrstündiges Einlegen der Präparate in verdünnten Ammoniak auf, dann constatirt man sie, wenn auch in Folge der genannten Behandlung schwächer gefärbt, in zahlreichen reifen Exemplaren (Taf. IV, Fig. 33 und 34). Ein solcher reifer, von Pigment befreiter Halbmond sieht der Paarungsform, von welcher wir ausgegangen sind, ausserordentlich ähnlich; die geringen Unterschiede zwischen den beiden Bildern bestehen darin, dass in dem Halbmond die Plasmamasse, namentlich an der Grenze der beiden Individuen (quere Brücke), stärker geworden ist, und dass die Nucleolen an Grösse und Chromasie eingebüsst haben.

Ad 3. Was die Entstehung und Anordnung des Pigmentes in den halbmondförmigen Körpern betrifft, so bin ich der Ansicht, dass durch das Zusammentreten der zwei copulirenden Parasiten sich eine wesentlich erhöhte Lebensthätigkeit in denselben entwickelt, welche sich in der raschen Pigmentbildung und der parallel gehenden Entfärbung des Blutkörperchens manifestirt. Während die amöboiden Formen nämlich schwach oder gar nicht pigmentirt sind, findet man in den Halbmonden stets mehr oder weniger Pigment. Dasselbe erscheint in einzelnen zerstreuten Körnchen und Stäbchen, ebenso wie bei den Formen des tertianen und quartanen Fiebertypus. Im frischen Zustand sieht man diese zerstreuten Pigmentkörnchen innerhalb des Halbmondes leicht zitternde Bewegungen machen; oft ändern sie auch in Folge von Plasmaströmungen langsam ihren Platz und bilden dadurch stets wechselnde Gruppirungen. An dem schon concentrirten Pigment sieht man hingegen nie Bewegungserscheinungen. Analog den Verhältnissen bei den Formen des regulären Typus concentrirt sich auch in den reifen Halbmonden das Pigment; dieses geschieht jedoch in einer Weise, welche abermals die Zweitheiligkeit der Halbmonde beweist. Die Körnchen ziehen aus den beiden Schenkeln nämlich derart gegen die Mitte

hin, dass sie in einem gewissen Zeitpunkt eine Achterform bilden; rückt die Concentrirung noch weiter vor, dann entstehen, den beiden Schenkeln entsprechend, zwei Klümpchen, welche sehr häufig von einander getrennt liegen bleiben, oder auch schliesslich zu einem einzigen Klumpen zusammenbacken können.

Die Achterform in der Pigmentanordnung ist nun eine so ungemein häufige, dass nicht daran gezweifelt werden kann, dass in den beiden Schenkeln des Halbmondes selbstständige Strömungen wirken, welche diese Gruppirung veranlassen, so dass auch in diesem Umstand das zweitheilige Princip des Halbmondes zum Ausdruck gelangt.

Für jene Halbmonde, in welchen die Concentrirung des Pigmentes nicht in die Mitte des Körperchens, sondern dem einen oder dem anderen Pole näher stattfindet (Taf. IV, Fig. 42 und 50), lässt sich annehmen, dass sie aus den oben erwähnten Copulationen zweier ungleich grosser Formen hervorgehen.

Ad 4. Die quere Segmentation der Halbmonde, welcher auch bei Grassi und Feletti Erwähnung geschieht, habe ich nicht selten beobachten können; namentlich sieht man die Segmentation öfters durch die Mitte des Körperchens, gleichsam wie durch Abschnürung erfolgen, so dass vor dem gänzlichen Auseinanderweichen der beiden Hälften diese Körper wie ein Paar Würstchen aneinanderhängen; an jeder Hälfte bleibt ein Theil von dem Pigment haften.

Diese segmentirenden Körper besitzen einen dunkelgefärbten, granulirten Inhalt. Es ist zwar in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Segmentation und die, oft in grosser Anzahl vorhandenen dunkelgefärbten Granula, mit der Fortpflanzung in Verbindung stehen, doch lässt sich dies gegenwärtig noch nicht beweisen.

Ich ziehe aus der Segmentirung der Körperchen blos den einen Schluss, dass durch dieselbe die Zweitheiligkeit der Halbmonde bewiesen wird.

Aus alldem sehen wir, dass das Hervorgehen der halbmondförmigen Körper aus zwei oder vier conjugirten, amöboiden Parasiten, sowohl in dem morphologischen, als in dem biologischen Verhalten der verschiedenen Entwicklungsphasen eine wesentliche Stütze erhält, und ich glaube auf Grund der angeführten Thatsachen die Halbmonde als Syzygien der Malariaparasiten bezeichnen zu dürfen.

Mit dieser Auffassung wird uns von dem räthselhaften Verhalten dieser Körper manches klarer, als es bisher war.

Die Grösse und Gestalt der Halbmonde, gegenüber jener der amöboiden Formen, ist durch dieselbe sofort erklärt, das etwas verspätete Auftreten im Blute wird begreiflich, ebenso das lange, scheinbar unveränderte Fortbestehen nach den Anfällen, die Resistenz gegen Chinin, schliesslich die von allen anderen Parasitenformen so ganz abweichende, innere Structur.

Der Umstand, dass der Halbmond während seiner ganzen Existenz den Charakter der Zweitheiligkeit beibehält, lässt mich annehmen, dass es sich um eine sogenannte »Pseudoconjugation« handelt, bei welcher kein vollständiges Verschmelzen der conjugirenden Körper, sondern blos ein beschränkter Austausch stattfindet. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Details dieses Processes, namentlich das Schicksal der segmentirten Körper, kennen zu lernen.

Auch die klinische Erfahrung findet sich mit der hier vorgetragenen Annahme in besserer Uebereinstimmung, als mit allen anderen bisherigen Ansichten über die Natur der Halbmonde.

Wir wissen, dass Kranke, welche diese Körper im Blute haben, durch längere Pausen anscheinend malariafrei (wenn auch stets anämisch) sind, dass sie aber von Zeit zu Zeit, in Zwischenräumen von zwei bis drei Wochen, neue Anfälle (Recidive) bekommen.

Diese, in vielen Fällen bestätigte Thatsache, verträgt sich mit der Auffassung von Bignami und Bastianelli, dass die Halbmonde »Degenerationsformen« sind, nicht, und daher sind diese Autoren gezwungen anzunehmen, dass von den direct gebildeten Sporen (erster Cyclus von Canalis) der amöboiden Formen, eine Anzahl im Knochenmark latent bleibt, und nach zwei bis drei Wochen zu neuem Leben erwacht, nachdem sie eventuell von Makrophagen gefressen und dann wieder freigegeben wurde. Das ist eine Hypothese, welche sehr unwahrscheinlich klingt.

Auch die Resistenz der Halbmonde gegen Chinin ist für die Degenerationshypothese sehr ungünstig, schliesslich der Umstand, dass Halbmonde so selten in Phagocyten gefunden werden, während diese sonst alle degenerativen, todten Ueberreste rasch aus dem Kreislauf fortzuschaffen pflegen!

Herr Professor Metschnikoff, dem ich gelegentlich des Congresses für innere Medicin in Leipzig einige meiner Präparate zu demonstriren die Ehre hatte, war so freundlich mich darauf aufmerksam zu machen, dass man die gepaarten amöboiden Körperchen nicht unbedingt als das Zusammentreten zweier Einzelindividuen aufzufassen habe, sondern dass man auch an die Möglichkeit der Theilung eines

grösseren Parasiten in zwei Hälften denken müsse. In Folge dieser Anregung schenkte ich während des letzten Sommers den nativen Präparaten eine besondere Aufmerksamkeit, namentlich betrachtete ich Doppelinfectionen der Blutkörperchen durch längere Zeit, um zu sehen, ob man den Process des Verschmelzens zweier Parasiten nicht direct wahrnehmen könnte. Meine Bemühungen waren erfolgreich, denn es gelang mir wiederholt, zu sehen, wie zwei Parasiten mit einander zu einem grösseren Körper verschmolzen sind. In Taf. II, Fig. 53—55, ist ein solcher Vorgang abgebildet.

Es kann demnach kein Zweifel mehr darüber herrschen, dass die amöboiden Parasiten, mit einander verschmelzend, grössere Körper darstellen können; dass aus diesen die Halbmonde werden, das erscheint mir, nach den vorgebrachten Argumenten, als im höchsten Grade wahrscheinlich.

IV.

Ueber Unität oder Multiplicität der Parasiten. — Parasitenspecies und Fiebertypus.

Die Fragen, um welche sich in den letzten Jahren das hauptsächlichste Interesse der Malariaforscher concentrirt hat, und welche eine, bis heute noch bestehende Gruppirung dieser Forscher in zwei Parteien zur Folge haben, sind jene nach der Einheit oder der Vielfältigkeit des Malariavirus, i. e. der Malariaparasiten, und nach der Beziehung der Parasitenform zu dem Fiebertypus.

Die eine Partei, an deren Spitze Laveran steht, verficht die Ansicht, dass der Malariaparasit eine einheitliche Species sei, dessen verschiedene Gestaltungen durch Polymorphismus zu Stande kämen, und dass die verschiedenen Fiebertypen also nicht durch verschiedene Parasitenspecies, sondern durch eine wechselnde, individuelle, in seinen Ursachen bisher nicht bekannte Disposition des befallenen Organismus, bedingt wären. In seiner Monographie aus dem Jahre 1891 schreibt Laveran[88]) diesbezüglich (Seite 130): »Le parasite est unique, mais son évolution est variable.« Laveran belegt seine Ansicht mit dem mikroskopischen Befunde von zahlreichen Malariafällen, in welchen sich zwischen Fiebertypus und Parasitenform keinerlei Parallele zu ergeben scheint.

Die andere Partei, welche die italienische genannt werden könnte, nimmt das Vorhandensein mehrerer Genera, resp. Species und Varietäten von Parasiten an, und hält den Standpunkt fest, dass jedem Fiebertypus (mit gewissen, später zu erwähnenden Einschränkungen), eine bestimmte Species entspreche. In den Details weichen jedoch die einzelnen Forscher der italienischen Schule, und zwar ziemlich beträchtlich, auseinander.

Golgi, dem das grosse Verdienst gebührt, in das Chaos der von den früheren Beobachtern beschriebenen Formen eine wohlthuende Ordnung gebracht und den Entwicklungskreis der Parasiten mit den klinischen Krankheitserscheinungen confrontirt zu haben, nimmt zwar an, dass einem bestimmten Fiebertypus stets eine bestimmte Varietät der Parasiten zu Grunde liege, er scheint aber andererseits die Möglichkeit zuzulassen, dass eine Varietät sich in die andere umbilden könne, womit der Standpunkt Laveran's vom Polymorphismus in Erinnerung gebracht wird. Marchiafava und Celli, sowie ihre Schüler, können sich gleichfalls nicht von der Annahme des einheitlichen, polymorphen Wesens trennen, und beziehen sich hauptsächlich auf die Verschiedenheiten der Parasitenformen je nach dem Klima und der Jahreszeit, und auf das Vorkommen des Typuswechsels.

Eine decidirte, radicale Anschauung vertreten Grassi und Feletti, welche die Malariaparasiten des Menschen in zwei Genera — Haemamoeba und Laverania — und in fünf Species eintheilen (wobei sie noch das Vorkommen von Varietäten zugeben), jedoch die Möglichkeit, dass eine bestimmte Species sich in eine andere umbilden könnte, sei es durch klimatische und tellurische Verhältnisse, sei es durch irgend welche individuelle Disposition des erkrankten Menschen, mit Entschiedenheit in Abrede stellen.

Wollen wir uns über die Berechtigung dieser verschiedenen Standpunkte ein Urtheil bilden, dann sind wir auf die Prüfung der von den Repräsentanten der divergirenden Richtungen angeführten Thatsachen und Motivirungen angewiesen.

Das Verständniss dieser ziemlich complicirten Pro- und Contra-Erwägungen wird wesentlich erleichtert werden, wenn wir vor Allem erfahren, welche Gruppen es sind, die von den einen Forschern als selbstständige Species, von den anderen als die Polymorphieen einer einzigen Art angesehen werden.

Golgi war, wie schon erwähnt, derjenige, welcher aus der verwirrenden Menge der von Laveran, Richard, Marchiafava und Celli beschriebenen, und zu einander kaum in Beziehung gebrachten

Körpern, drei Gruppen hervorhob, welche von einander augenscheinlich verschieden sind, und welche drei verschiedene Fiebertypen produciren sollten. Neben dieser Eintheilung in drei »Varietäten« und ihrer Beziehung zu dem Fiebertypus, gab Golgi auch zuerst das Entwicklungsbild zweier »Varietäten« mit minutiöser Genauigkeit an, so dass durch diese, nach zwei Richtungen erfolgte Aufklärung, eine wesentliche Vereinfachung der Sachlage resultirte.

Golgi[34, 89]) studirte zuerst eine grössere Anzahl von quartanen Fiebern und fand, dass in allen Fällen stets dieselbe Form des Parasiten wiederkehrte, dass ihr Entwicklungsgang regelmässig erfolgte, und dass der Fieberparoxysmus jedesmal der Bildung einer neuen Generation der Parasiten (Segmentirung oder Sporulation) entsprach. Bald nachher überzeugte sich Golgi[90]) in drei Fällen von tertianem Fieber davon, dass die hier vorhandenen Parasiten untereinander gleich, von den durch ihn früher studirten Parasiten der quartanen Fieber jedoch, nicht unbeträchtlich verschieden waren. Eine genaue Darlegung dieser Unterschiede und damit des gesammten Entwicklungscyclus der tertianen Parasiten gab er später, nach wiederholten, bestätigenden Beobachtungen[37]). Neben diesen beiden Gruppen der Parasiten des quartanen und des tertianen Fiebers stellte Golgi[91]) noch die Gruppe der Parasiten der irregulären Fieber oder der Fieber mit langen Intervallen auf, welche durch die halbmondförmigen Körper Laveran's repräsentirt sein sollte.

Golgi unterscheidet also die Parasitenvarietäten der quartanen, tertianen und irregulären (oder langintervallären) Fiebertypen. Eine allgemeine Charakterisirung dieser Gruppen hat schon in den früheren Abschnitten stattgefunden, die genauere wird unten folgen. Hier sei noch erwähnt, dass Golgi die quotidianen Fieber auf das Vorhandensein von, entweder zwei Parasitengenerationen des tertianen, oder von drei Generationen des quartanen Typus, welche in ihrer Entwicklung 24 Stunden von einander entfernt sind, zurückführt, und dass er ferner auch die Möglichkeit in das Auge fasst, dass durch Infection des Blutes mit mehreren Generationen der einen, oder der anderen Varietät, oder beider Varietäten gleichzeitig, welche nicht in vierundzwanzigstündigen, sondern in kürzeren, resp. längeren Intervallen auseinanderstehen, auch ein irreguläres Fieber zu Stande kommen könne, welches aber in seiner Aetiologie nicht mit den irregulären Fiebern der dritten Varietät zu verwechseln sei.

Marchiafava und Celli[71]) bestätigten die Angaben Golgi's, soweit sie die tertianen und quartanen Parasiten betreffen, in allen Details; später stellten sie[38]) die von ihnen seit längerer Zeit studirten und wiederholt beschriebenen, kleinen, amöboiden Formen, aus welchen die Halbmonde hervorgehen, als die eigentlichen Parasiten des irregulären Fiebers hin, welches ebensogut continuirlich und subcontinuirlich sein kann, als auch in der Form einer echten Quotidiana auftreten kann. In analoger Weise, wie es Golgi für die Parasiten der Tertiana und Quartana gethan hat, gaben Marchiafava und Celli nun auch den Entwicklungscyclus dieser kleinen Parasiten der Perniciosa — von ihnen als Sommer- und Herbstfieber Roms genannt — an. Sehr bald darauf folgte Canalis[39]) mit einer ähnlichen Darstellung derselben Parasitenform, jedoch unter mehr Berücksichtigung der halbmondförmigen Körper, nach.

In seinen späteren Publicationen bestätigt Golgi[91]) die kleinen, amöboiden Parasiten der Perniciosa und er gibt zu, dass diese, wenn auch viel seltener als die tertianen und quartanen Parasiten, gleichfalls ein quotidianes Fieber erzeugen können.

Ihre Ansicht, dass die verschiedenen Formen einem polymorphen Parasiten zukommen, sprechen Marchiafava und Celli[92]) an verschiedenen Stellen deutlich aus. So resumirte unter anderem Celli[93]) auf dem X. internationalen medicinischen Congress in Berlin die diesbezüglichen Erfahrungen dahin, dass »nach dem heutigen Stande unseres Wissens es noch gestattet ist, anzunehmen, dass dem einheitlichen klinischen und epidemiologischen Bilde der Malaria, auch ein einheitlicher Parasit zu Grunde liege«.

Mit einiger Entschiedenheit trat zuerst E. Antolisei[82]) auf Grund von Ueberimpfungen für die Ansicht ein, dass aus einer bestimmten Parasitenform stets nur dieselbe wieder hervorgehen könne, und bald darauf wurde diese Auffassung von Grassi und Feletti übernommen, und seither auf das eifrigste verfochten.

Wie schon vorher erwähnt wurde, unterscheiden Grassi und Feletti zwei Genera, und zwar das Genus Haemamoeba und das Genus Laverania. Zu ersterem Genus zählen sie die vier Species: H. malariae (quartanes Fieber), H. vivax (tertiana), H. praecox (kleine, amöboide, pigmentirte Formen der perniciösen Fieber; mit dem Namen »perniciöses Fieber« werden im Folgenden die von den kleinen halbmondbildenden Parasiten erzeugten Sommer- und Herbstfieber bezeichnet werden), H. immaculata (kleine, amöboide, pigmentlose Formen der perniciösen Fieber); zu dem Genus Laverania, die Species Laverania

malariae (halbmondförmige Körper). Wie man sieht, erheben Grassi und Feletti die bisher als Varietäten angesehenen Parasiten nicht allein zu echten Species, sondern sie trennen auch die kleinen, amöboiden und sporulirenden Körper, welche bei den perniciösen Fiebern vorkommen, von den Halbmonden, worauf weiter unten näher eingegangen werden soll.

Wenn wir uns nun fragen, worin die Ursache dieser abweichenden Ansichten in einer scheinbar einfachen Sache liegen kann, so müssen wir vor Allem in Betracht ziehen, dass die verschiedenen Autoren ein verschiedenes Beobachtungsmaterial vor sich gehabt haben, und dass ihre Schlussfolgerungen einer nicht vollständig homogenen Grundlage entsprungen sind. Während Laveran in Constantine die schweren tropischen Fieber zur Verfügung hatte, von denen er in seinem Buche[35]) (Seite 127) sagt, dass es sehr schwer sei, die regulären und irregulären Fieber von einander zu trennen, und dass beinahe jede Malariaerkrankung mit einer Continua beginne, hatte Golgi in Pavia beinahe nur die leichten Fälle von typischer Tertiana und Quartana vor sich, und er fand lange keine Gelegenheit, die Befunde der perniciösen Fieber zu bestätigen, weil sein Material ihm solche Fälle eben nur ausnahmsweise darbot. Die römischen Autoren haben ein Material, welches in seinem Charakter zwischen dem in Constantine und jenem in Pavia stehen dürfte, so dass sie Gelegenheit finden, sowohl typische, als höchst irregulär und perniciös verlaufende Fieber zu beobachten.

Die Folgen dieser Verschiedenheit des Beobachtungsmaterials spiegeln sich klar in den Befunden, welche Laveran und Golgi von ihren Fällen geben; während Laveran in dem Blute der algierischen Kranken alle möglichen Parasitenformen in vollständiger Regellosigkeit nebeneinander vorfand, hatte Golgi das Glück, aus seinem regulären und typischen Fiebermaterial, reguläre und typische Befunde zu erheben, und wir sehen ein, weshalb es ihm und nicht Laveran beschieden war, die Gruppirung der Parasitenformen wahrzunehmen und ihre Beziehungen zum Fiebertypus festzustellen.

Ich selbst befinde mich dadurch, dass ich einerseits in Wien Gelegenheit gehabt habe, ausschliesslich die leichtesten, regulären Fieberarten, l zwar in nicht geringer Anzahl, zu beobachten, und dass ich andererdurch wiederholten, längeren Aufenthalt in Malariagegenden, auch hweren Fieberformen in grösserer Menge studirt habe, in der Lage, als andere Fachgenossen, die Differenzen zwischen Laveran und würdigen zu können. So habe ich z. B. in keinem einzigen in Wien lenen Malariafall je einen halbmondförmigen Körper gesehen, d mir in Malariagegenden deren täglich zahlreiche zu Gesicht

gekommen sind. Wenn man die Beobachtungen der Collegen im Deutschen Reiche nachliest (so weit sie sich auf Malaria beziehen, welche an Ort und Stelle erworben wurde), so vermisst man in denselben gleichfalls vollständig die halbmondförmigen und die kleinen amöboiden Körper. Mit dieser einen Thatsache — dem absoluten Fehlen der halbmondförmigen und der kleinen amöboiden Körper in den leichten Intermittensfällen — ist eine bedeutsame Trennung gegeben zwischen den Parasiten der regulären, leichten Wechselfieber und jenen der schweren, bis schwersten, oft irregulären, perniciösen Fieber, und diese Trennung kann mit dem Polymorphismus einer einheitlichen Species kaum überbrückt werden. Ich will jedoch dem Gange unserer Erörterungen nicht vorgreifen, sondern den übrigen Ursachen der differirenden Ansichten nachzugehen versuchen.

Fragen wir nun einmal, auf welche Weise die Unabänderlichkeit bestimmter Parasitenformen, also ihr Charakter als echte Species, zu beweisen wäre, so ist unsere Antwort darauf: durch Reinzüchtung jeder einzelnen Form mit zahlreichen Uebertragungen, behufs Constatirung des morphologischen Verhaltens unter verschiedenen äusseren Lebensbedingungen. In der That ist dies derjenige Modus, welcher in der Bakteriologie ähnliche Fragen mit Sicherheit gelöst hat, und von welchem wir auch in unserem Falle die entscheidende Lösung zu erwarten hätten.

Leider sind aber die zahllosen Züchtungsversuche, welche mit den Malariaparasiten vorgenommen worden sind, bisher erfolglos geblieben, und die Beweisführung sieht sich ihrer schärfsten Waffe beraubt und auf Surrogate hingewiesen, deren Anwendbarkeit Manches zu wünschen übrig lässt. Dasjenige Ersatzmittel, welches der saprophytischen Reinzüchtung am nächsten kommt, ist die Züchtung im menschlichen Organismus, also die Uebertragung vom Menschen zum Menschen — die Uebertragung von Malariablut vom Menschen auf das Thier ist gleichfalls misslungen — und wir wollen nun diejenigen, hauptsächlich von Italienern vorgenommenen Uebertragungsversuche, welche für die Beleuchtung der vorschwebenden Frage von Bedeutung sind, anführen, und der Besprechung unterziehen.

Die tabellarische Zusammenstellung (Seite 64) der Uebertragungsversuche zeigt die Resultate von 19 Experimenten verschiedener Autoren; neben den Parasitenformen und den Fiebertypen der Impfquellen, sind die Incubationsdauer, die resultirenden Parasitenformen und Fiebertypen der Impflinge ersichtlich gemacht.

Tabelle I.

Experimentelle Ueberimpfungen der Malaria.

Nr.	Autoren	Parasitenform und Fiebertypus der Impfquelle	Incubation	Parasitenform des Impflings	Fiebertypus des Impflings
1.	Gualdi u. Antolisei[107])	Quartana	10 Tage	kleine unpigmentirte amöboide, später auch halbmondförmige Körper	recidivirendes, irreguläres, bald subcontinuirliches, bald quotidianes Fieber
2.	dieselben	Quartana	12 Tage	unpigmentirte, amöboide Körper, sehr spärliche pigmentirte	leichtes, irreguläres Fieber
3.	dieselben	Quartana	15 Tage	?	quartan
4.	dieselben	Quartana	12 Tage	Formen der Impfquelle	quartan
5.	Antolisei u. Angelini[105])	Tertiana (anteponens)	11 Tage	Formen der Impfquelle	anteponirende Tertiana, dann Quotidiana
6.	dieselben	Tertiana ant. (ders. Fall wie 5)	11 Tage	Formen der Impfquelle	erst irregulär, dann tertian
7.	Gualdi u. Antolisei[109])	halbmondförmige Körper (Apyrexie)	13 Tage	kleine amöboide Körper, acht Tage später halbmondförmige Körper	irreguläres Fieber durch zehn Tage, darauf achttägige Apyrexie und Recidive
8.	Di Mattei[95])	halbmondförmige Körper	?	halbmondförmige Körper	irregulär
9.	derselbe	Quartana	?	Formen der Impfquelle	quartan
10.	Calandruccio[96])	Quartana	?	Formen der Impfquelle	quartan
11.	derselbe	halbmondförmige Körper	?	halbmondförmige Körper	irregulär
12.	Bein[101])	Tertiana	12 Tage	Formen der Impfquelle	quotidian
13.	derselbe	Tertianp. (Fiebertypus quot.)	12 Tage	Formen der Impfquelle	quotidian
14.	derselbe	Tertianp. (Fiebertypus quot.)	9 Tage	Formen der Impfquelle	tertian
15.	derselbe	Tertianp. (Fiebertypus quotidian; derselbe Fall wie 14)	9 Tage	Formen der Impfquelle	erst tertian, darauf sechs Tage Apyrexie und später Recidive von quotidianem Fieber
16.	Baccelli[124])	Quartana	11 Tage	Formen der Impfquelle	quartan
17.	derselbe	Tertiana	6 Tage	Formen der Impfquelle	tertian
18.	Gerhardt[60])	Quotidiana (Parasiten unbekannt)	7 Tage	—	erst unregelmässig, dann quotidian
19.	derselbe	Quotidiana (Parasiten unbekannt)	12 Tage	—	quotidian

Wir wollen vorderhand nur die Parasitenformen, welche das Blut der Impflinge darbot, mit den (hypodermatisch oder intravenös) injicirten Parasitenformen der Impfquelle confrontiren.

Unter sieben Experimenten mit quartanem Fieber und den entsprechenden Parasitenformen (nach Golgi) sind in vier Fällen im Blute der Impflinge gleichfalls und ausschliesslich dieselben Formen wiedergefunden worden, in zwei Fällen hingegen sind nicht diese, sondern kleine, pigmentlose, amöboide Körper (einmal mit Halbmonden, einmal mit spärlichen, pigmentirten Körpern) gesehen worden; in dem siebenten Fall (Nr. 3) ist die mikroskopische Untersuchung des Blutes unterblieben. Unter den sieben Uebertragungen der tertianen Parasiten sind bei allen sieben Impflingen ausschliesslich dieselben Formen constatirt worden; dasselbe Ergebniss haben die drei Experimente mit den halbmondförmigen Körpern gehabt. In diesen letzteren fanden sich im Blute der Impflinge gleichfalls Halbmonde mit ihren jungen Formen, den kleinen amöboiden Körperchen. In Summa ist unter den 16 genau verfolgten Experimenten 14mal ein vollständiges Uebereinstimmen zwischen den Parasitenformen der Impfquelle und jenen der Impflinge zu constatiren gewesen, während in zwei Fällen die Impflinge andere Formen gezeigt haben als die Impfquellen.

Wenn man dieses Resultat ohne nähere Erwägung zur Basis für weitere Folgerungen annehmen würde, dann würde der Schluss dahin lauten, dass die Umformung einer Parasitenform in die andere — speciell der Quartanparasiten in jene der kleinen amöboiden Körper —, also die Polymorphie der Parasiten, erwiesen sei. Und in der That, jene beiden Experimente wurden von Laveran dazu benützt, um seinen Ansichten eine scheinbar unwiderlegliche Stütze zu verleihen. Die genannten beiden Experimente verlieren aber bei näherer Kenntniss der Umstände sehr an Gewicht; in ihrer späteren Publication über einen Fall von experimenteller Quartana (Fall 4 auf unserer Tabelle) theilen nämlich Gualdi und Antolisei[94]) nachträglich mit, dass die Patienten, deren Blut sie zu ihren drei Experimenten (Fall 1—3 der Tabelle) benützt haben, nicht zum erstenmale an Malaria krank waren, sondern dass sie früher schon die verschiedensten Fieberformen überstanden hatten; sie haben also das Impfmaterial aus Quellen geschöpft, welche sowohl nach unseren klinischen, als nach unseren parasitologischen Erfahrungen, durchaus nicht als reine Quellen gelten können. Es ist ja seit langer Zeit bekannt, dass Personen, welche einmal eine schwere Form der Malaria acquirirt haben, nach langer Zeit, und selbst unter den günstigsten klimatischen Verhältnissen, abermals er-

kranken können; diese Recidive an malariafreien Orten sind nur durch das Verbleiben von widerstandsfähigen Parasitenformen (wahrscheinlich sind es die halbmondförmigen Körper) innerhalb gewisser Gewebe zu erklären. Um wie viel leichter war es möglich, dass jene, von Gualdi und Antolisei als Impfquellen benützten Kranken, welche sich stets in Fiebergegenden aufhielten, von ihren früheren Infectionen her noch spärliche halbmondförmige Körper im Blute hatten, welche bei der Ueberimpfung zur Geltung kamen, indem sie in den gesunden Impflingen auf einen günstigen Nährboden geriethen.

Dass diese supponirten spärlichen Halbmonde von Gualdi und Antolisei übersehen worden sein können, ist eine Annahme, welche der Gewissenhaftigkeit der beiden Herren sicher nicht nahe tritt, denn ich — und mit mir gewiss viele andere Malariaforscher — habe bei Kachektikern, welche vor längerer Zeit Fieber überstanden hatten, wiederholt erst nach Durchmusterung von einer grösseren Reihe von Präparaten, einzelne Halbmonde finden können.

Uebrigens scheint es, dass Gualdi und Antolisei, in Unkenntniss der das Experiment gefährdenden Umstände, die Patienten, deren Blut sie nahmen, nicht längere Zeit unter jener strengen mikroskopischen Ueberwachung hielten, welche in solchen Fällen, wie wir es nun wissen, unumgänglich nothwendig ist; wenigstens steht in ihrer Mittheilung nichts darüber zu lesen.

Es bleibt aber dennoch ein Umstand übrig, welcher unseren Zweifel an der Richtigkeit der vorgebrachten Annahme rege halten könnte, und dieser ist, dass es doch sehr auffallend ist, dass die supponirten spärlichen Halbmonde (oder kleinen amöboiden Körper) die thatsächlich constatirten zahlreichen Quartanformen so ganz hätten unterdrücken können? Wer jedoch mit bakteriologischen Thatsachen aus eigener Erfahrung vertraut ist, dem wird dieser Einwurf nicht sehr stichhältig erscheinen; es kommt nicht selten vor, dass man bei Abimpfung von einer vermeintlichen Reincultur ein Resultat erhält, welches von dem erwarteten sehr abweicht. Es können wenige Keime einer verunreinigenden Species die zahlreich vorhandenen Exemplare einer anderen Species überwuchern. Woher dies kommt, müsste in jedem einzelnen Falle erhoben werden; am allerwenigsten würde aber irgend Jemand bei einer solchen Gelegenheit an Polymorphismus denken. Uebrigens können wir noch auf eine zweite, sehr merkwürdige Thatsache verweisen, welche von Di Mattei[95]) erhoben worden ist; dieser Autor injicirte nämlich einem Manne, welcher durch Monate an quartanem Fieber litt und in dessen Blut, auf Grund täglich wiederholter Untersuchungen, ausschliesslich Quartanparasiten vor-

handen waren, Blut eines Kranken, welcher seit zwei Monaten einzig und allein mit halbmondförmigen Körpern und ihren Jugendformen inficirt war; das Ergebniss war, dass aus dem Blute des Impflings die Quartanformen vollständig verschwanden und an ihre Stelle die Halbmonde und das entsprechende Fieber traten. Di Mattei versuchte an zwei anderen Kranken das umgekehrte Experiment. Er spritzte also Kranken mit Halbmonden Blut mit Quartanformen ein, und auch hier verdrängten die neuen Ankömmlinge die früher vorhanden gewesenen Parasiten. Das sind Dinge, welche zu mannigfaltigen Erwägungen anregen und zu erneuerten Versuchen herausfordern, welche ich aber hier nur aus dem Grunde angeführt habe, um zu zeigen, dass wir mit vollem Recht die Beweiskraft der beiden ersten Experimente von Gualdi und Antolisei anzweifeln, und dass wir aus denselben nicht jene Schlussfolgerung ziehen dürfen, welche Laveran aus ihnen gezogen hat. Bei der Entscheidung des Polymorphismus eines Lebewesens müssen wir ebenso misstrauisch zu Werke gehen, wie man es seinerzeit den Experimenten über Urzeugung gegenüber gethan hat. Die Impfquelle muss vollständig einwurfsfrei sein; ehe die Impfung erfolgt, muss das Blut des betreffenden Patienten durch Wochen täglich der genauesten Untersuchung unterzogen werden, ebenso das Blut derjenigen Person, welche geimpft werden soll, endlich muss jeder Verdacht auf Infection durch die Luft ausgeschlossen sein; die Experimente, welche an fieberfreien Orten angestellt wurden (so jene von Bein), sind zweifellos die werthvolleren.

Wir schliessen nach alldem aus den angeführten Experimenten, dass dieselben für den Polymorphismus ein höchst ungünstiges Ergebniss bieten; es ist, im Gegentheil, durch sie sehr wahrscheinlich geworden, dass die einzelnen Parasitenformen echte Species darstellen, welche eine Umwandlung in andere Formen nicht eingehen.

Ich brauche nicht zu erwähnen, dass eine vollständig sichere Entscheidung der Frage nur auf Grund zahlreicher Experimente wird erfolgen können; dieselben müssen aber unter den oben angeführten Cautelen unternommen werden.

Neben diesen, dem Werthe von Reinculturen nahestehenden Ueberimpfungen, sind es noch klinische und epidemiologische Thatsachen, welche uns, wenn auch auf indirectem Wege, und mit weitaus geringerer Sicherheit, eine Handhabe zur Beurtheilung der Frage über polymorphes oder mehrartiges Wesen des Virus bieten.

Die klinische Beobachtung kann in dieser Frage insoferne mitsprechen, als es durch lange Zeit hindurch fortgesetzte Blutuntersuchungen bei einem Kranken, welcher der Neuinfection nicht ausgesetzt ist, möglich ist, zu eruiren, ob die Formen im Blute wechseln, oder ob sie constant demselben Entwicklungskreise angehören. Es ist klar, dass man zu diesen Untersuchungen nur solche Kranke wählen kann, welche zum erstenmale an Malaria erkrankt sind und in deren Blut man von vorneherein nur eine der supponirten Arten — sei es die der Quartanparasiten oder der Halbmonde — constatirt. Diese, durch Wochen und Monate hindurch fortgesetzten Blutuntersuchungen haben besonders Calandruccio[96]) und Di Mattei angestellt, so z. B. bei einer dreifachen Quartana, deren Blut Monate hindurch täglich mikroskopirt wurde und stets nur die Quartanformen zeigte, ferner bei zwei Kranken mit Halbmonden, in deren Blut durch zwei, resp. sechs Monate keine andere Form, als die der »Laverania« angehörige, gesehen wurde.

Bei weitem wichtiger als diese, an einzelnen Kranken angestellten Beobachtungen ist die Thatsache, welche ich schon früher erwähnt habe, dass z. B. in Wien, unter den hier entstandenen Wechselfieberfällen, immer nur die Formen der Tertian- oder Quartanfieber, nie halbmondförmige Körper oder die kleinen amöboiden Parasiten gesehen werden; diese letzteren beobachten wir hier stets nur an Personen, welche ihre Krankheit in schweren Malariagegenden acquirirt haben (Dalmatien, Herzegowina etc.). Mit dem Polymorphismus lässt sich diese Thatsache nicht erklären, denn es bliebe vollständig unverständlich, weshalb ein Wesen, welches in Dalmatien oder in Italien polymorph wäre, sich in Wien immer nur in ein und derselben Form präsentiren sollte?

Mit der Annahme verschiedener Arten hingegen, findet die angeführte Thatsache sofort eine ungezwungene Erklärung. Die hiesigen tellurischen, wahrscheinlich auch klimatischen Verhältnisse bieten eben nur den zwei ersteren Species einen günstigen Nährboden, während die anderen nicht fortzukommen vermögen.

Eine sehr bemerkenswerthe diesbezügliche Beobachtung finden wir bei Trousseau[97]) (Seite 459). Der scharfsinnige Kliniker sagt: »Le type semble bien plus tenir à la nature du miasme, et pour mieux dire, à la localité qu'il infecte, qu'à des conditions inhérentes à l'individu, qui en subit les atteintes«. Zur Belegung dieses Ausspruches erwähnt Trousseau, dass in Tours selbst nur Tertianfieber vorkommen, und dass die Quartanfieber, welche er dort beobachtet hat, stets ein-

geschleppt waren, besonders aus Saumur, welches, ebenso wie Tours, an dem linken Loireufer liegt. So kamen einmal vierzehn Soldaten aus Saumur nach Tours, von denen nach mehreren Tagen neun Mann an Quartana erkrankten; sie hatten das Fieber offenbar noch in Saumur acquirirt, denn zur Zeit gab es in Tours ausschliesslich nur Tertianfieber.

Nach Erwägung der vorgebrachten experimentellen, klinischen und epidemiologischen Thatsachen erscheint der Polymorphismus der Malariaparasiten als sehr unwahrscheinlich, und wir können beinahe mit Bestimmtheit den Satz aufstellen, dass die verschiedenen Formen und Entwicklungscyclen der Malariaparasiten verschiedenen Species angehören, welche sich morphologisch und biologisch zwar nahestehen, die sich aber nicht in einander umbilden können.

Mit vollständiger Sicherheit wird dieser Satz erst dann motivirt werden können, wenn es gelungen sein wird, die Parasiten zu züchten, oder in der Aussenwelt nachzuweisen.

Gehen wir nun zu der Betrachtung der Beziehungen der Parasitenspecies zu dem Fiebertypus über. Die Grundtypen der Malariafieber sind die Quotidiana, die Tertiana und die Quartana; von den, namentlich bei älteren Autoren erwähnten Fiebern mit längeren Intervallen, Quintana bis Nonana, sehen wir ab, denn über diese, wie es scheint, nur in wenigen tropischen Gegenden*) vorkommenden Fiebertypen, liegen bisher keine parasitologischen Untersuchungen vor, hingegen ziehen wir die von Golgi unter dem Namen »febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli« geführten Fieber in den Kreis unserer Betrachtung, indem wir sie, mit den meisten übrigen Autoren, zu dem Grundtypus der Quotidiana rechnen; die Motivirung wird weiter unten erfolgen.

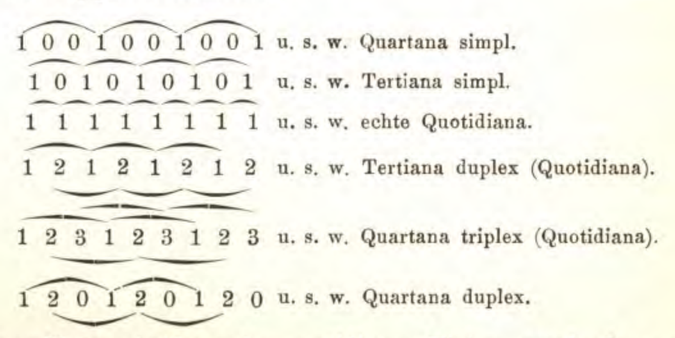
Neben den genannten drei Typen spielen die »irregulären« Fieber eine wichtige Rolle; es sind diejenigen Fieber, welche in Malariagegenden weitaus in dem Vordergrunde stehen und dem Arzte, der zum erstenmale in eine solche Gegend kommt, und der die Malaria bis dahin nur aus dem Buche kennen gelernt hat, die verschiedensten diagnostischen Ueberraschungen bereiten. Die irregulären Fieber können continuirlich sein (Continua), oder es erfolgen im Fieberverlaufe deutliche Remissionen (Remittens), oder aber es folgt ein Anfall dem anderen

*) Kelsch und Kiener[98]) geben l. c., S. 558 und 559 an, dass am Senegal, in Guyana und Mayotte, eine Septana häufig vorkommen soll.

auf dem Fusse, so dass nur ganz kurz dauernde Intermissionen zu Stande kommen (Subintrans); bekanntlich gibt es ferner noch die algide, ohne Fieber verlaufende schwere Form der Malaria, schliesslich auch die fieberfreien, larvirten Formen.

Es war schon früheren Beobachtern sehr wohl bekannt, dass ein Typus sich in demselben Individuum multipliciren kann; so stellten die alten Aerzte nicht alle Quotidianen in eine und dieselbe Kategorie, sondern sie unterschieden sie als echte Quotidiana, als Tertiana duplex und als Quartana triplex. Ebenso wurden von ihnen jene Fieber, in welchen zwei Tage mit je einem Fieberparoxysmus, von einem fieberfreien Tag abgelöst wurden, als Quartana duplex angesehen.

Zur Erleichterung der Vorstellung der genannten Combinationen gleichartiger Fieber mögen die folgenden Reihen dienen; die Klammern verbinden die zusammengehörigen Nummern, welche untereinander den betreffenden Typus ausmachen.



Diese Unterscheidung der quotidianen Fieber wurde dann gemacht, wenn die einzelnen Anfälle von verschiedener Intensität, jedoch die zusammengehörigen (in unseren Reihen also die Anfälle 1, 2, 3) untereinander gleich heftig waren, oder wenn die Anfälle zu verschiedenen Tageszeiten (z. B. die Anfälle 1 Vormittags, die Anfälle 2 Nachmittags) erfolgten.

Ueber die Theorieen, welche zur Erklärung der typischen, oft mit der Genauigkeit einer gut gehenden Uhr erfolgenden Anfälle, aufgebaut worden sind, wollen wir uns hier nicht ausbreiten; sie befriedigten schon zur Zeit ihrer Entstehung nicht, und seit der Entdeckung der Malariaparasiten werden sie vollends kaum mehr discutirt; sie gehören wohl für immer der Geschichte an.

Golgi erklärt das Zustandekommen des Typus in der Weise, dass die Tertianparasiten ihren Entwicklungskreis in zweimal 24 Stunden, die Quartanparasiten den ihrigen in dreimal 24 Stunden vollenden, und dass der Fieberparoxysmus selbst mit dem Zerfall der Parasiten in

Sporen, welcher also, je nach der Parasitenart, bald alle 48, bald alle 72 Stunden erfolgt, zusammenfällt.

Befinden sich im Blute zwei Generationen des Tertianparasiten, oder drei Generationen des Quartanparasiten, welche in ihrer Entwicklung beiläufig je 24 Stunden auseinanderstehen, dann kommt eine reguläre Quotidiana zu Stande; sind die Generationen jedoch in unregelmässigen Abständen, oder in grösserer Anzahl vorhanden, dann wird das Fieber eine diesen Verhältnissen entsprechende Unregelmässigkeit im Typus darbieten. Es wurde schon erwähnt, dass ferner von Marchiafava und Celli gefunden worden ist, dass es ein echtes quotidianes Fieber gibt, i. e. ein Fieber, welches von Parasiten herrührt, die ihren Entwicklungscyclus in 24 Stunden, manchmal noch rascher, vollenden; auch diese Parasiten können in mehreren Generationen nebeneinander im Blute vorhanden sein und bedingen dann dementsprechende remittirende, continuirliche, irreguläre Fieber. Es ist schliesslich in letzter Zeit von Marchiafava und Bignami[99, 100]) mitgetheilt worden, dass es noch eine weitere Parasitenart gibt, welche ein echtes Tertianfieber erzeugt, das sich aber von der gewöhnlichen Tertiana (Golgi) dadurch unterscheidet, dass es einen perniciösen Charakter annehmen kann. Die Parasiten dieser malignen Sommertertiana unterscheiden sich von jenen der leichten Tertiana unter anderem darin, dass sie, ebenso wie die Quotidianparasiten, Halbmonde bilden.

In der beifolgenden Tabelle stellen sich die angeführten Behauptungen der italienischen Forscher übersichtlich dar.

Ehe wir daran gehen, zu untersuchen, inwieferne die Golgi'schen Angaben bestätigt und bestritten worden sind, müssen wir einer Thatsache Erwähnung thun, welche, besonders in den Fällen von Mischinfection, zu kennen nothwendig ist; diese besteht darin, dass in dem Blute gewisse Parasitenformen selbst in beträchtlicher Menge vorhanden sein können, ohne dass damit, wenigstens für eine kurze Zeit, Fieber verbunden sein müsste. Diese Formen sind die halbmondförmigen Körper. So lange ausschliesslich nur Halbmonde im Blute sind, fehlt das Fieber meistens vollständig, ja mir sind sogar Fälle vorgekommen, in welchen neben den Halbmonden eine ganz bemerkenswerthe Zahl von kleinen amöboiden Körpern (Jugendformen der Halbmonde) vorhanden war, ohne dass die Patienten das geringste Fieber gehabt hätten. Diese Thatsache führe ich aus dem Grunde an dieser Stelle an, weil sie eine ganze Zahl von Einwürfen, welche Laveran der Golgi'schen Ansicht engegenhält, hinfällig macht. Während nämlich die italienischen Forscher beinahe ausnahmslos Golgi's

Tabelle II.

Parasitenart und Fiebertypus.

Fiebertypus	Kann bedingt werden durch Parasitenspecies:
Quartana	Einzig und allein durch eine Generation des Quartanparasiten (Golgi).
Tertiana	1. Durch eine Generation des Tertianparasiten (Golgi; leichte Form der Tertiana), 2. durch eine Generation des malignen Tertianparasiten (Marchiafava und Bignami).
Quotidiana	1. Durch eine Generation der Quotidianparasiten (Marchiafava und Celli), 2. durch zwei Generationen der Tertianparasiten (mit 24stündigem Intervall), 3. durch drei Generationen des Quartanparasiten (mit 24stündigem Intervall).
Continua	1. Durch mehrere Generationen der Quotidianparasiten, 2. durch sehr zahlreiche Generationen der Quartan- und Tertianparasiten. (Kommt, vom malignen Tertianparasiten abgesehen, äusserst selten vor.)
Irregularis	1. Durch mehrere Generationen der Quotidianparasiten, 2. durch mehrere Generationen der Quartan- und Tertianparasiten, welche nicht in 24stündigem Intervall zu einander stehen, 3. durch Anwesenheit verschiedener Species (z. B. Tertianparasiten und Quotidianparasiten in einer, oder in mehreren Generationen), also durch Mischinfection.

Entdeckung über die Beziehung zwischen Parasitenform und Fiel
typus bestätigen, beharrt Laveran in entschiedener Opposition.
führt zur Motivirung seines Standpunktes eine grosse Anzahl von
funden an, welche wir nun zum Theile zu beleuchten haben we
Wenden wir uns zunächst der Quartana zu, welche, w
der Tabelle hervorgeht, nach Golgi einzig und allein von dem Qu
parasiten erzeugt werden kann. Diesbezüglich herrscht unte

italienischen Forschern ein einhelliges, bestätigendes Urtheil. Ich selbst habe über das quartane Fieber wenig Erfahrung, weil dasselbe an den Fieberorten, welche ich besucht habe, zu den Raritäten gehört, während die tertianen und malignen Fieber sehr zahlreich sind; die wenigen Fälle, bei welchen ich Quartanparasiten fand, waren Mischinfectionen mit irregulärem Fiebertypus, oder mehrfache Infectionen von Quartanparasiten, so dass ich über den hier besprochenen Punkt aus eigener Erfahrung kein bestimmtes Urtheil fällen kann. Hingegen liegen von Golgi detaillirte Krankengeschichten vor, welche den Mechanismus des Quartanfiebers als den einfachsten und pünktlichsten von allen Fieberformen erkennen lassen.

Laveran citirt in seinem Buche[88]) (Seite 140) fünf Fälle von Quartana; bei drei derselben fand er sphärische Körper (in zweien auch Segmentationskörper), bei dem vierten sphärische Körper, Halbmonde und Flagellen, bei dem fünften nur Halbmonde. Leider gibt Laveran keine genaue Schilderung von den Charakteren der »sphärischen Körper«, und das ist ein grosser Mangel, denn sphärische Formen kommen bei allen Parasitenarten vor, und es bedarf einer detaillirten Schilderung ihres Aussehens (Beweglichkeit, Anordnung des Pigments, doppelter Contour), um darüber urtheilen zu können, welcher dieser Arten sie angehören. Bei den drei ersten Fällen hat dieser Mangel weniger Bedeutung, denn in diesen waren ausschliesslich nur sphärische Körper vorhanden, und diese dürften wohl als den Quartanparasiten angehörig betrachtet werden; der vierte Fall (Halbmonde und sphärische Körper) ist nur nach der Anamnese ein quartaner Fall (Seite 254); Laveran selbst hat blos einen einzigen Anfall beobachtet, ich halte daher diesen Casus für nicht beweisend; bei dem fünften Fall (halbmondförmige Körper) wurde ein Anfall am 19. November Nachmittags, wo die Temperatur sich bis Abends auf 38·8 Grad erhob, ein zweiter am 22. November Früh (gleichfalls mit 38·8 Grad) beobachtet. Man wird mir zugeben müssen, dass auch dieser Fall nicht als typische Quartana aufgefasst werden kann, besonders wenn man hört, dass der betreffende Kranke fünf Wochen vorher eine Continua typhosa gehabt hat; es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, dass es sich um ein irreguläres Recidiv gehandelt hat, wie es bei perniciösen Fiebern so häufig vorkommt, und welches hier einmal einen annähernd quartanen Typus angenommen hat. Mit solchen unklaren Fällen kann man Golgi's Angaben, welche auf tage- und wochenlangen Beobachtungen classisch typischer Fälle beruhen, keinesfalls entkräften.

Gehen wir nun zur Erörterung der Tertianfieber über. Wie die Tabelle zeigt, wird die Tertiana nach Golgi nur durch den Tertianparasiten erzeugt; Marchiafava und Bignami geben in neuerer Zeit an, dass noch eine zweite Species mit Halbmonden existirt, welche gleichfalls ein tertianes Fieber, mit perniciösem Charakter, verursachen kann. Ich selbst habe unter 30 Fällen von einfacher Tertiana 23mal die Golgi'schen Tertianparasiten und 7mal die kleinen pigmentirten, amöboiden, halbmondbildenden Parasiten gesehen, welche Marchiafava und Bignami als die Verursacher der malignen Tertiana beschreiben.

Von anderen Autoren sind die perniciösen Tertianparasiten von Marchiafava und Bignami noch nicht bestätigt worden, und wir werden aus diesem Grunde unsere Aufmerksamkeit hier nur den Golgi'schen leichten Tertianparasiten zuwenden.

In Italien haben Golgi's Angaben auch bezüglich dieser Form vollständige Bestätigung erhalten, bei Laveran hingegen finden wir eine Reihe von Krankengeschichten mit abweichenden Befunden notirt. Unter dreizehn Tertianfiebern fand nämlich Laveran sechsmal sphärische Körper mit Geisseln und keine Halbmonde (also wahrscheinlich Golgi's Tertianparasiten), dreimal Halbmonde mit sphärischen Körpern und zweimal nur Halbmonde. Ich übergehe die sechs ersten Fälle als Golgi's Angaben nicht widersprechend; die fünf Fälle mit Halbmonden und »sphärischen Körpern« sind schwer zu beurtheilen, weil wir wieder im Unklaren gelassen werden darüber, was für sphärische Körper es gewesen sind. Die Krankengeschichten belehren uns aber, dass auch hier wieder die Diagnosen nicht aus der eigenen Beobachtung, sondern aus der Anamnese erhoben worden sind, ein Vorgang, welcher ganz unverlässlich ist, indem die Patienten selbst es nicht beurtheilen können, ob sie Fieber haben oder nicht. Ich habe es sehr oft gesehen, dass Malariakranke sich bei stark erhöhter Temperatur ganz wohl befunden haben, ja dass sie sogar in Abrede gestellt haben, zu fiebern.

Auch bezüglich der beiden Fälle, in welchen Laveran blos halbmondförmige Körper gesehen hat, muss dieselbe Bemerkung gemacht werden; in dem einen (Fall XXVIII) ist ein einziger Anfall (ohne Temperaturangabe), in dem anderen (Fall XXX), so lange nur Halbmonde vorhanden waren, kein einziger Anfall beobachtet worden*).

*) Es ist übrigens nicht auszuschliessen, dass sowohl diese beiden, wie die anderen fünf Fälle, auf die malignen Tertianparasiten zurückzuführen sind.

Wir müssen nach alldem sagen, dass auch bezüglich der Tertiana die Golgi'schen Angaben nicht entwerthet worden sind.

An quotidianen Fiebern ist der Zusammenhang zwischen Parasitenspecies und Fiebertypus schwerer zu demonstriren, indem, wie die Tabelle zeigt, diese Fieber auf dreierlei Art zu Stande kommen können; man muss also hier nicht blos auf die Parasitenspecies Acht haben, sondern es ist nothwendig, zu ermitteln, wie viele Generationen der jeweilig vorhandenen Parasiten im Blute circuliren. Man erkennt das Vorhandensein von mehreren Generationen daran, dass die einzelnen Parasiten in ihrer Entwicklung nicht gleichen Schritt halten, sondern dass z. B., während ein Theil derselben schon in Sporulation begriffen oder nahe daran ist, zu sporuliren, ein anderer Theil erst ein Drittel der rothen Blutkörperchen ausfüllt; wenn dieses Beispiel, wie es in Taf. I, Fig. B thatsächlich der Fall ist, sich auf Tertianparasiten bezieht, dann haben wir es im Blute mit zwei Generationen dieser Parasiten, also mit einer Form der Quotidiana — nämlich der Tertiana duplex — zu thun.

Bei einer grossen Anzahl von Tertiana duplex habe ich dieses Verhalten, wie Golgi es beschreibt, constatiren können; die geringen scheinbaren Abweichungen, welche hier vorkommen, werden später Besprechung finden.

Noch weniger als die quotidianen, liefern, die irregulären Fieber ein geeignetes Material zur Lösung der uns beschäftigenden Frage, denn diese Fieber können (s. Tabelle) auf sehr mannigfache Weise zu Stande kommen; sie haben, ebensowenig wie die quotidianen Fieber, einen specifischen Charakter und können in ihrer Dignität erst dann ermessen werden, wenn ein genauer Blutbefund erhoben worden ist.

Wir haben bisher gesehen, dass die Quartana stets von ein und derselben Parasitenspecies erzeugt wird, dass die Tertiana in der Mehrzahl der Fälle von den Golgischen Tertianparasiten hervorgerufen wird, dass ihr aber auch noch eine zweite Species zu Grunde liegen kann.

Ebenso wichtig wie die directe Gegenüberstellung von Parasitenform und Fiebertypus ist es, die Resultate der Blutimpfungen von Fieberkranken auf Gesunde, wie sie auf der Tabelle I zusammengestellt sind, zu betrachten. Sehen wir von den beiden ersten Fällen ab, weil diese, wie vorher begründet worden ist, nicht zuverlässig sind, so finden wir für die übrigen siebzehn Fälle das folgende Ergebniss: Aus fünf

Fällen von Quartana wurde bei allen Impflingen quartaner, aus vier tertianen Quellen zweimal tertianer, einmal quotidianer und einmal gemischter (abwechselnd tertian und quotidian), aus fünf quotidianen dreimal quotidianer, einmal tertianer und einmal gemischter (quotidian und tertian), aus drei Fällen mit halbmondförmigen Körpern dreimal irregulärer Typus gewonnen.

Aus diesen Ergebnissen erhellt, dass die quartanen und irregulären Typen jedesmal das entsprechende Resultat gegeben haben; abweichende Erfolge haben die Ueberimpfungen von quotidianen und tertianen Fällen gehabt. Diese Abweichungen werden wir aber sofort als nur scheinbare erkennen, wenn wir sehen, dass die drei quotidianen Fälle, aus denen Bein[101]) impfte, Tertianparasiten hatten, dass sie also nichts anderes waren als Tertiana duplex, die häufigst vorkommende Combination; bei der einen Ueberimpfung (Nr. 13) erhielten sich im Blute des Impflings beide Generationen und es erfolgte daher quotidianer Typus, bei der zweiten (Nr. 14 der Tabelle) ging in Folge der Ueberimpfung offenbar eine Generation zu Grunde und es kam nur tertianer Typus zu Stande, der dritte Fall mit gemischtem Typus (erst tertian, dann quotidian) ist durch eine anfängliche Abschwächung der einen Generation erklärt. In ähnlicher Weise sind die Resultate aus zwei Fällen von Tertiana (Nr. 5 und 12) aufzufassen.

Es ist daher vollständig gefehlt, wenn Bein mit seinen Experimenten die Golgi'schen Gesetze umzustossen vermeint; er hat mit ihnen geradezu weitere Beweise zur Bestätigung derselben gebracht. Nur wenn Bein aus einer reinen Quartana eine reine Tertiana oder vice versa erhalten hätte*), dann wäre das Ergebniss für Golgi's Theorie verhängnissvoll gewesen. Bein's Irrthum ist umsomehr befremdend, als Golgi wiederholt, und in der präcisesten Weise, über die Beziehungen der Quotidiana zur Tertiana, sowie zur Quartana geschrieben hat; Bein wäre dem begangenen Irrthume sicher nicht verfallen, wenn er das Blut der Kranken auch auf die Zahl der Generationen hin genau untersucht hätte; darüber fehlt in seinen Krankengeschichten leider jede Angabe.

Aus den hier erörterten Befunden und Experimenten können wir den Schluss ziehen, dass zwischen den Fiebertypen und den Parasitenspecies eine unverkennbare Beziehung besteht; namentlich sticht es hervor, dass die quartanen

*) Ein derartiges Impfungsresultat fehlt bisher aber vollkommen.

Fieber stets nur durch die Quartanparasiten, die Tertianfieber überwiegend durch die Golgi'schen Tertianparasiten bedingt werden.

Von den quotidianen und irregulären Fiebern, sowie von gewissen Details der genannten Beziehungen wird später noch ausführlicher die Rede sein.

V.

Stellung der Malariaparasiten in dem zoologischen System. – Nomenclatur.

Ueber die Stellung der Malariaparasiten in dem zoologischen System ist bisher noch keine Einigkeit erzielt worden, nicht etwa weil die Entscheidung dieser Frage in den zur Lösung derselben weniger berufenen Händen der medicinischen Forscher gelegen gewesen wäre — es haben sich auch Zoologen von Bedeutung, wie Metschnikoff, Danilewsky, Grassi, mit den Parasiten beschäftigt — sondern vielmehr aus dem Grunde, weil die Malariaparasiten, und mit ihnen die in den letzten Jahren entdeckten Blutparasiten der Kaltblüter und Vögel Eigenschaften besitzen, welche sie manchen bisher bekannten und in die Systematik eingereihten Arten zwar nahe bringen, sie aber von all' diesen dennoch in so charakteristischer Weise unterscheiden, dass es gewaltsam wäre, sie irgend einer der betreffenden Arten einzuverleiben. Der Erste, welcher sich über die Zugehörigkeit der Malariaparasiten ausgesprochen hat, war Metschnikoff[32]), welcher sie der Classe der Sporozoën, und zwar den Coccidien zurechnete und unter den letzteren in die nächste Verwandtschaft der Klossia soror, einer in den Epithelzellen der Schneckenniere schmarotzenden Coccidie, setzte. Er schlug für sie den Namen Haematophyllum malariae vor. Laveran schloss sich Metschnikoff an und vertritt in seinen letzten Publicationen vollständig dessen Ansichten. Indessen erwuchs dieser Auffassung in Italien eine Opposition, indem Antolisei[82]) die Zugehörigkeit der Parasiten zu den Sporozoën negirte und sie den Gymnomyxa resp. Proteomyxa (Ray Lankester) zuzählte. Gleichzeitig traten Grassi und Feletti[47]) dafür ein, dass die Parasiten Amöben n, also zu den Rhizopoden gehören.

Danilewsky, der im Blute von Vögeln endoglobuläre Para-l, die zum Theil den Malariaparasiten des Menschen ähnlich lt sich über ihre systematische Stellung ein endgiltiges Urtheil

abzugeben, glaubt aber sie am besten den Sporozoën zuzählen zu sollen, und proponirt, für sie eine neue Gruppe (Haemosporidia) zu bilden.

Kruse findet, dass die Malariaparasiten eher zu den Gregariniden als zu den Coccidien zu rechnen seien.

Neben den Schwierigkeiten, welche durch die charakteristischen, von jenen anderer, bekannter Species abweichenden Eigenschaften der Malariaparasiten, bezüglich deren Einreihung in das zoologische System geschaffen sind, fällt noch der Umstand, dass uns die zweite Hälfte im Leben dieser Thierchen, nämlich diejenige, welche sie ausserhalb des menschlichen, resp. des thierischen Organismus verbringen, vollständig unbekannt ist, sehr erschwerend ins Gewicht, und es wird kaum möglich sein, eine allen Anforderungen genügende Eintheilung zu erlangen, ehe uns jene dunkle Lebenshälfte der Parasiten aufgeklärt sein wird.

Ich werde es also an dieser Stelle vermeiden, die Frage von der Zugehörigkeit der Malariaparasiten in ihrer ganzen Breite aufzurollen und werde mich darauf beschränken, nur die wichtigsten Gesichtspunkte zu beleuchten, welche in dieser Frage gegenwärtig von den verschiedenen Forschern festgehalten werden.

Fragen wir uns zunächst, welche Gründe dafür sprechen, die Malariaparasiten und ihre Verwandten im Vogel- und Amphibienblut mit Grassi und Feletti zu den Sarkodinen, speciel zu den Rhizopoden in die Unterordnung Amoebaea zu zählen, so ist es 1. die amöboide Beweglichkeit, 2. die Vermehrung durch Gymnosporen, i. e. durch nackte Keime, welche als solche, ohne eine Veränderung an Inhalt oder Form zu erleiden, den Jugendzustand des Mutterwesens darstellen und den neuen Entwicklungskreis antreten.

Die amöboide Beweglichkeit ist jedoch nur einem Theile der Parasiten, und auch diesem blos in einem bestimmten Alterszustande, eigen; es wurde schon in dem diesbezüglichen Abschnitt hervorgehoben, dass nur die Jugendformen der Tertian- und Quotidianparasiten eine erhebliche Beweglichkeit aufweisen, während die der Quartanparasiten nur mehr auf dem geheizten Objecttisch merklich wird; bei den Parasiten der Vögel ist gleichfalls nur eine geringe Beweglichkeit zu constatiren, oft fehlt sie gänzlich.

Wichtiger ist es, dass die halbmondförmigen Körper des Menschen gar keine Beweglichkeit zeigen; sie können nur ihre Form in beschränkter Weise verändern, indem sie sich strecken oder mehr krümmen und sich schliesslich zu einer Spindel oder einer Sphäre zusammenschieben — all' das äusserst langsam —, ohne je eine amöboide Be-

wegung (Vorstreckung von Pseudopodien) zu vollführen; jene Parasiten der Amphibien und Vögel, welche den halbmondförmigen Körpern des Menschen, wenigstens in ihrer äusseren Form, ähnlich sind, und welche daher mit diesen in Parallele gebracht werden, besitzen, wenn überhaupt, eine wurmartige Bewegung, die bei den Gregariniden wohl bekannt, bei den Rhizopoden hingegen nicht beobachtet ist.

Wir sehen also, dass schon hier die Berechtigung, die Blutparasiten zu den Amoebaea zu rechnen, an Boden verliert. Auch die Annahme, dass es sich bei den Malariaparasiten um eine Fortpflanzung durch Gymnosporen handelt, lässt einige Einwände zu. Bisher hat noch Niemand beobachtet, dass eine freigewordene Spore, sei es des Quartan- oder des Tertianparasiten, amöboid ausgewachsen wäre; ich habe reife Sporulationskörper, in denen die Sporen schon auseinandergewichen waren, unter den günstigsten Umständen (geheizter Tisch, Sauerstoff- und feuchte Kammer) durch 48 Stunden und länger unter dem Mikroskop gehalten, und es ist mir nie gelungen eine Bewegung der Sporen zu bemerken. Es wäre also immerhin noch die Möglichkeit zuzugeben, dass die Sporen, ehe sie einen jungen amöboiden Parasiten bilden, noch ein intermediäres Stadium durchmachen. Wie schon früher erwähnt war, glauben Celli und Guarnieri (später auch Plehn) im Plasma Sporen gesehen zu haben, welche mittelst Geisselfäden geschwärmt sind; diese Formen würden an die Schwärmsporen von Protomyxa, wie sie Häckel beobachtet hat, oder an die Zoosporen der Myxomyceten erinnern; jedoch wurde an ihnen kein Kern gefärbt, weshalb ich sie eher für Zerfallsproducte grosser Formen ansehe. Es muss ferner in Erinnerung gebracht werden, dass Antolisei an den Sporen des Quartanparasiten einen doppelten Contour, also eine dickere Membran, beobachtet hat, wodurch der Charakter dieser Sporen als Gymnosporen beeinträchtigt wird.

Diesen, wie wir gesehen haben, ziemlich einzuschränkenden Argumenten für die Zugehörigkeit der Blutkörperchenparasiten zu den Amöben stehen ferner Thatsachen gegenüber, welche ihre Beweiskraft noch mehr herabsetzen. Die wichtigste dieser Thatsachen ist, dass die Malariaparasiten obligate Zellschmarotzer sind, während man unter den Amöben bisher keine solchen kennen gelernt hat, so häufig man auch Amöben als freilebende Schmarotzer, so z. B. in dem Darmcanal von Warm- und Kaltblütern findet*).

*) Nur ein einzigesmal finde ich eine solche Beobachtung notirt; dieselbe rührt von Waldenberg[103]) her, welcher im Darmcanal eines Kaninchens einmal eine Amöbe innerhalb einer Epithelzelle gesehen hat.

Dieser Umstand bildet einen fundamentalen Gegensatz zwischen den Blutkörperchenparasiten und den Amöben, welcher nur dann übergangen werden dürfte, wenn im Uebrigen eine vollständige Uebereinstimmung in morphologischer Hinsicht vorhanden wäre. Allein diese ist nicht zu constatiren; wir haben schon früher unsere Gründe, weshalb wir die Geisselfäden der Malariaparasiten nicht mit Celli, Grassi und Feletti als uncharakteristische Agonieproducte ansehen können, angegeben. Die Flagellen stimmen nun auch nicht in das Bild der Amöben, denn diese besitzen solche nicht, wenigstens nicht in der Form, in welcher sie bei den Blutparasiten vorhanden sind.

Wenn wir aus den vorgebrachten Thatsachen, welche für und gegen die Amöbennatur der Blutkörperchenparasiten sprechen, die Summe ziehen, so finden wir, dass die Waagschale sich eher im Sinne der letzteren, gegen die Annahme von Grassi und Feletti bewegt, und dass es mindestens zweifelhaft bleibt, dass die genannten Körper zu den Sarkodinen zu zählen seien.

Die Mehrzahl der Autoren neigt dazu, die Blutkörperchenparasiten für Sporozoën, speciell für Coccidien anzusehen, und wir wollen nun betrachten, inwiefern dieser Standpunkt berechtigt ist.

Die Eigenschaft des intracellulären Lebens ist bei den Gregariniden und Coccidien eine sehr verbreitete, was mit der Lebensweise der Blutparasiten eine bemerkenswerthe biologische Uebereinstimmung bildet. Auch die Bewegungserscheinungen der Malariaparasiten entsprechen — bis auf die Flagellen — denjenigen der Gregariniden, welche in ihrem Jugendzustand gleichfalls amöboid sein können, während die entwickelten Formen entweder unbeweglich, oder nur mit dem Vermögen der Gestaltveränderung (die auch von Vorwärtsbewegung begleitet sein kann) ausgestattet sind.

In den morphologischen Eigenschaften und in der Fortpflanzung ergeben sich jedoch Unterschiede, welche nicht übersehen werden dürfen. Was die ersteren anbelangt, so zeichnen sich die Sporozoën durch eine mehr oder minder entwickelte Cuticula aus. Bei den Malariaparasiten haben wir eine solche mit aller Deutlichkeit nur an den halbmondförmigen Körpern und den Sphären, welche aus diesen entstehen, constatiren können; dazu kommt noch die Beobachtung von Antolisei bezüglich der doppeltcontourirten Sporen. Im Allgemeinen müssen wir aber sagen, dass die jungen und meistens auch die erwachsenen Formen der Malariaparasiten, selbst bei starker Vergrösserung, nichts von einer Cuticula erkennen lassen. Nur an den sporulationsreifen Individuen habe ich — nebst den schon

erwähnten Formen — öfter eine feine Contourlinie gesehen, welche aber immer nur einfach war, also blos die Deutung einer äusserst dünnen Hüllmembran zulässt.

Die Fortpflanzung der Gregariniden, speciell der Coccidien, geschieht, nachdem sich dieselben encystirt haben, durch mehr oder minder hartschalige Sporen (sogenannte Pseudonavicellen oder Psorospermien), welche sich in geringerer oder grösserer Zahl im Inneren der Cysten bilden. In den Sporen entwickeln sich später ein oder mehrere sichelförmige Keime, die nach dem Auskriechen wieder junge Individuen darstellen, oder es ballt sich der Inhalt der Spore zu einem amöbenartig beweglichen Embryonalkörper zusammen.

Wenn wir nun die Fortpflanzungsweise der Malariaparasiten in das Auge fassen, so werden wir Manches von dieser typischen Sporulation der Sporozoën vermissen. In wie weit eine Encystirung bei den Malariaparasiten zu beobachten ist, wurde soeben mitgetheilt; von den Halbmonden und ihren Sphären abgesehen, kann man kaum von Cysten sprechen. Die Bildung der Sporen geht, so viel bisher bekannt geworden ist, unmittelbar vor sich, ohne dass vorher beschalte Psorospermien oder Pseudonavicellen entstehen würden. Zwar fehlt es nicht an Angaben über directe Sporulation von nicht encystirten Sporozoën, so von Claparède, Lieberkühn, Gabriel[105]), dieselben werden aber bisher noch nicht als sicher erwiesen angesehen*).

Der Mangel an sichelförmigen Keimen (dass die Halbmonde, trotz ihrer ähnlichen Gestalt, mit solchen gar nichts zu thun haben, ist schon erörtert worden) kann keinen absoluten Einwand bilden gegen die Gregariniden-, resp. Coccidiennatur der Malariaparasiten, weil bei zahlreichen Arten jener Classe die sichelförmigen Körper gleichfalls noch nicht gesehen worden sind.

Ferner glaube ich, dass wir nicht berechtigt sind, mit Bestimmtheit zu behaupten, dass die Malariasporen keine Sicheln bilden; wie schon vorher erwähnt wurde, kennen wir bisher durchaus nicht den

---

*) In allerletzter Zeit ist von R. Pfeiffer[104]) bei dem Coccidium oviforme eine Fortpflanzungsweise, welche er endogene Sporenbildung nennt, gefunden worden, und welche darin besteht, dass der junge Parasit, sei es innerhalb, sei es ausserhalb der Epithelzelle, ohne sich vorher zu encystiren, direct in eine grosse Anzahl von sichelförmigen Keimen zerfällt, welche wie die Segmente einer Orange aneinandergereiht sind. Dieser von R. Pfeiffer gefundene Vorgang dürfte, wenn er Bestätigung findet, die Lehre von den Sporozoën, in erster Linie von den Coccidien, tiefgreifend umgestalten, und die Zulässigkeit der Malariaparasiten in diese Classe begünstigen.

Vorgang, mittelst dessen aus den Sporen neue junge Individuen werden, und es ist immerhin möglich, dass sie ein Sichelstadium durchlaufen.

An dieser Stelle sei auch Bein's[101]) Beobachtung von extraglobulären wurmartig kriechenden Gebilden im Blute Malariakranker erwähnt; es wäre möglich, dass dies wandernde Keime sind. Die Angabe bedarf aber der Bestätigung, und vor Allem müsste die Structur der Wandergebilde eruirt werden.

Mit den Flagellen der Malariaparasiten wissen wir gegenüber den Sporozoën nichts anzufangen, weil derartige Attribute bei dieser Classe nicht beobachtet worden sind.

Ohne die Frage der Zugehörigkeit der Malariaparasiten damit lösen zu wollen, müssen wir nach den vorhergehenden Erörterungen so viel constatiren, dass sich manche schwerwiegende Anhaltspunkte für die Annahme ergeben, dass die Blutkörperchenparasiten zu den Sporozoa, speciell zu den Coccidiidae zu rechnen seien, dass aber auch andererseits Thatsachen, wie es scheint minder wichtiger Natur, vorliegen, welche dieser Einreihung entgegenstehen.

Wir wollen noch die beiden anderen Unterclassen der Sporozoa, nämlich die Myxosporidia und Sarcosporidia bezüglich ihrer Aehnlichkeiten und Abweichungen den Blutparasiten gegenüber, kurz betrachten.

Die Myxosporidia, oder die sogenannten Fischpsorospermien finden sich beinahe in allen Organen der von ihnen befallenen Fische (Süsswasser- und marine Fische), besonders in der Haut des Kopfes, in der Harn- und Gallenblase, in der Niere und Milz etc. Sie bilden Cysten, oder auch nackte Plasmamassen, in denen Bütschli[106]) zuerst eine grosse Menge von sehr kleinen Zellkernen nachgewiesen hat; diese Eigenthümlichkeit scheint für die Myxosporidien charakteristisch zu sein. Ihre Fortpflanzung geschieht, gleichfalls nach Bütschli, durch die endogene Bildung heller Plasmakörper (Sporoblasten), in welchen sich die sichelförmigen Sporen entwickeln. Die Myxosporidien scheinen keine Zellschmarotzer zu sein, sondern sie heften sich nur von aussen her den Zellen an, wodurch sie sich von den Blutparasiten unterscheiden; ihre Fortpflanzungsweise verhält sich, wie wir gesehen haben, ähnlich wie die der Coccidien. Einen wesentlichen Unterschied gegenüber den Blutparasiten bilden die zahlreichen Kerne, welche die Myxosporidien enthalten, während die Malariaparasiten einkernig sind.

Jene vielkernigen Körper werden von den Zoologen auch Plasmodien genannt, und es war ein Missgriff, welcher zu Irr

thümern und Vermengungen heterogener Begriffe geführt hat, dass Marchiafava und Celli diesen Namen auf die amöboiden Jugendformen der Malariaparasiten übertragen haben; diese unpassend gewählte Bezeichnung ist gegenwärtig so allgemein verbreitet, dass ihre Elimination und Ersetzung durch eine sachgemässe kaum mehr zu erwarten steht.

Die Sarcosporidien (Miescher'sche oder Rainey'sche Schläuche) sind ziemlich verbreitete Parasiten, welche in den Primitivbündeln verschiedener quergestreifter Muskeln gefunden worden sind. Ihre Hauptfundorte sind Zwerchfell, Bauchmuskel, Psoas, Augenmuskel, Oesophagus, Herzmuskel zahlreicher Thiere, wie Schwein, Rindvieh, Schaf, Ziege, Reh. Sie stellen Schläuche dar, welche von einer Cuticula umgeben sind und im Inneren eine grössere Anzahl von Keimen enthalten: die Bildung dieser Keime erfolgt continuirlich und nimmt schon in den jüngsten Schläuchen ihren Anfang. Aus diesen Merkmalen ergibt sich, dass die Aehnlichkeit zwischen den Sarcosporidien und den Malariaparasiten keine hervorragende ist; die Hauptähnlichkeit besteht darin, dass beide Zellschmarotzer sind. Active Beweglichkeit ist an den Sarcosporidienkeimen nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Im Anschluss hieran wollen wir noch die parasitischen Schläuche der Crustaceen, das Amoebidium parasiticum Cienkowsky erwähnen. Es sind Ektoparasiten, welche sich an kleineren Süsswassercrustaceen, Insectenlarven etc. angeheftet finden; sie haben meistens eine länglich gedehnte Form, bilden also gleichfalls Schläuche, welche eine dünne Membran besitzen. In ihrem Inneren ist eine Anzahl von Kernen zu sehen. Ihre Fortpflanzung geschieht entweder durch Bildung von spindelförmigen Körpern, welche nachher in mehrere amöboide Körperchen zerfallen, oder auch in toto amöboid werden, oder durch directen Zerfall des Schlauchinhaltes in eine grössere Anzahl von amöboiden Körperchen, von sogenannten Zoosporen. Diese bilden alsbald Cysten, welche von einer sehr zarten Hüllmembran umschlossen sind und dann in spindelförmige Körper zerfallen, oder sie gehen für eine Zeit in einen Ruhezustand über, in welchem sie von einer dickeren Hülle umschalt sind; später theilt sich auch der Inhalt dieser Formen in junge Individuen. Diese Amöbidia verdienen aus dem Grunde unsere Aufmerksamkeit, weil sie, wie wir gesehen haben, direct in Zoosporen zerfallen, und weil sie einen doppelten Entwicklungskreislauf haben — ein Vorgang, welcher bei den malignen Malariaparasiten gleichfalls vorkommt.

Hingegen sind die Amöbidien keine Zellschmarotzer, sonde..
ften sich den Körpern, welche sie bewohnen, blos äusserlich an, sie
ad also Ektoparasiten.

Wenn wir noch einmal auf die kurze Charakteristik der
verschiedenen Classen und Unterclassen zurückblicken, so
müssen wir zu dem Schluss kommen, dass die Malariaparasiten allen mehr oder minder nahestehen, dass sie aber
keiner derselben zwanglos zu identificiren sind. Die grösste
Aehnlichkeit finden wir jedoch zwischen ihnen und den Coccidien, und zwar sowohl in morphologischer, als hauptsächlich in biologischer Beziehung, denn beide sind obligate Zellschmarotzer.

Es wird nach weiteren eingehenden Studien der Blutparasiten, womöglich auch ihres extraparasitären Zustandes — oder ihrer zweiten parasitären Lebenshälfte, denn es ist ja möglich, dass diese Parasiten mehrere Wirthe haben, und dass sie überhaupt kein saprophytisches Dasein führen — Sache der Fachgelehrten sein, ihre systematische Stellung zu fixiren; nach der heutigen Sachlage lässt sich aber schon mit einiger Gewissheit vermuthen, dass für die an Zahl und Charakteristik täglich ansehnlicher werdenden Blutparasiten eine eigene Unterclasse wird gebildet werden müssen, welche am entsprechendsten in die Classe der Sporozoa neben die Unterclassen Gregarinida-Coccidia, Myxosporidia, Sarcosporidia, als **Haemosporidia***) unterzubringen wäre.

Wir haben im Vorhergehenden wiederholt auf Blutkörperchenparasiten der Thiere hingewiesen; dieselben zeigen so namhafte Aehnlichkeiten mit den Malariaparasiten des Menschen, dass einzelne von ihnen mit diesen identificirt worden sind, so der Polymitus avium durch Danilewsky.

Wenn nun auch diese Identificirung von anderen Autoren nicht acceptirt wurde, so sind dennoch Alle über die nahe Verwandtschaft der thierischen und menschlichen Parasiten einig; es haben sich in neuerer Zeit neben den Zoologen auch mehrere Pathologen mit der Thierblutparasiten beschäftigt, in der Hoffnung, durch diese Studien de menschlichen Pathologie Dienste leisten zu können.

*) Der wegen der Analogie mit den Bezeichnungen Myxosporidia und Sa sporidia passende Name wurde zuerst von Danilewsky in Vorschlag gebracht.

Obwohl sich diese Hoffnung bisher noch nicht erfüllt hat, indem die Uebertragungsversuche von Thier zu Thier beinahe in allen Fällen erfolglos geblieben sind, und auch die Entwicklungsverhältnisse mancher Formen, trotz der grösseren Zugänglichkeit des Materials, nicht vollständig aufgeklärt erscheinen, so verspricht der eingeschlagene Weg dennoch in der Zukunft fruchttragend zu werden, und wir wollen daher nicht versäumen, auch den Thierblutparasiten unsere Aufmerksamkeit zu schenken — aber nur in dem beschränkten Maasse, als es sich mit den Zwecken dieses Buches vereinigen lässt. Eine eingehende Erörterung aller bisher gefundenen Thatsachen und der daran geknüpften Annahmen zu geben, halte ich gegenwärtig nicht für opportun, und zwar aus dem Grunde, weil die Arbeit heute nur in Bruchstücken vor uns liegt, und weil selbst in scheinbar primitiven Fragen keine Einigung erzielt worden ist, so dass ich durch Aufzählung aller individuellen Gesichtspunkte eher eine Verwirrung des Lesers befürchten müsste, als eine das Malariastudium fördernde Belehrung erhoffen dürfte.

Die ersten Cytozoën wurden 1874 von Osler[53]) im Rattenblute entdeckt; einen ähnlichen Fund machte darauf Lewis[54]). Ein allgegemeines Interesse wurde diesen Körpern jedoch erst zugewendet, als Gaule[55—57]) seine »Blutwürmchen« in den Froschblutkörperchen, bald darauf auch in den Blutkörperchen von Tritonen und Schildkröten gefunden hat. Diese »Blutwürmchen«, welche Gaule nicht für selbstständige Wesen betrachtete und denen er, als dem »belebtesten Elemente der Zelle«, den Namen Cytozoën verlieh, wurden später von Ray Lankester genauer studirt und mit dem Namen Drepanidium ranarum belegt. Es sind längliche, an den Enden etwas zugespitzte, würmchenartige Körperchen, welche innerhalb der rothen Blutkörperchen, manchmal auch zu zweien in einem Exemplar liegen, unter gewissen Umständen aus denselben auswandern, worauf sie sich im Plasma lebhaft herumtummeln. Danilewsky[74—77]) gelang es, ähnliche Körper im Blute von Lacerta viridis, Lacerta agilis und von Emys lutaria aufzufinden. In dem rothen Mark der Oberschenkelknochen der Emys fand er auch die Fortpflanzungskörper des Drepanidium; sie bestehen in endoglobulären Cysten, in welchen sich das Plasma in eine grössere Anzahl von kleinen sichelförmigen Körperchen theilt; diese sollen die Jugendform des Drepanidium darstellen. Auf Grund dieses Befundes spricht Danilewsky von der Infection der Thiere, als von einer Psorospermie der rothen Blutkörperchen.

Bald darauf entdeckte Danilewsky[77]) im _
ögeln endoglobuläre Parasiten, deren auffallende Aehn-
chkeit mit den von Laveran beschriebenen Malaria-
arasiten ihn dazu veranlasste, dieselben mit den letzteren
n Parallele zu bringen und die beiden zum Theile auch miteinander zu identificiren.

Danilewsky konnte anfangs, ähnlich wie Laveran, die verschiedenen Entwicklungsphasen differenter Parasiten, welche er oft gleichzeitig im Blute antraf, nicht zu einer geschlossenen biologischen Kette fügen, und er theilte in Folge dessen seine Befunde in einer Weise ein, welche auf die Zusammengehörigkeit der Formen zu einem Entwicklungscyclus keine Rücksicht nahm, und sich blos auf die äussere jeweilige Form der Körperchen bezog. Ich würde diese, von Danilewsky selbst schon grösstentheils verlassene Nomenclatur*) nicht erwähnen, wenn dieselbe nicht in den Discussionen, die gegenwärtig über die Parasiten der Thiere geführt werden, noch häufig wiederkehren würde.

Diese Eintheilung ist folgende: 1. Pseudovermiculi sanguinis (Haematozoa sporozoica). Darunter versteht Danilewsky würmchenartige Körper im Blute, welche entweder fertig gebildet sind, oder welche aus sphärischen Körpern herauswachsen; die ersteren besitzen einen Kern, sind meistens an einem Ende plumper als an dem anderen und zeigen Eigenbewegung, ähnlich wie das Drepanidium ranarum, welchem sie in der That auch sehr gleichen. Danilewsky fand sie im Blute des kleinen Buntspechts und der Nachteule. Bei denselben Vögeln wurde auch die zweite Form der »Pseudovermiculi« gesehen; es sind würmchenartige Gebilde mit einem Kern in der Mitte, welche sich aus sphärischen, pigmentirten, endoglobulären Körpern durch Umgestaltung derselben entwickeln. Danilewsky identificirt die beiden genannten Formen miteinander, indem er die letztbeschriebene für das frühere Stadium der erstbeschriebenen hält. Derartige frei im Plasma bewegliche würmchenartige Körper sind bisher bei dem Menschen nicht beobachtet worden; in ihrer äusseren Form haben sie eine Aehnlichkeit mit den halbmondförmigen Körpern Laveran's (und Danilewsky glaubt, sie mit diesen vergleichen zu können), sie unterscheiden sich jedoch von ihnen durch das constante Vorhandensein eines Kernes, durch ihre Beweglichkeit und durch ihre Entwicklungsweise.

---

*) Danilewsky[77]) bemerkt übrigens in seiner Parasitologie comparée du sang ausdrücklich, dass die Nomenclatur eine provisorische sei.

2. Pseudovacuolae (Cytozoa). Dies sind die Anfangsstadien der verschiedenen Hämatozoën und sie entsprechen in ihrem Aussehen den jüngeren Formen der Malariaparasiten. Sie bilden matthyaline Flecke an den Blutkörperchen und sind deshalb leicht mit Vacuolen zu verwechseln (daher ihr Name); indem sie den Kern des Wirthes immer mehr zur Seite drängen und allmälig das Hämoglobin verzehren, häufen sich in ihnen Melaninkörnchen an, welche in den grösseren Individuen zu schwärmen pflegen. Solche Cytozoa fand Danilewsky, wenn auch in spärlicher Anzahl, auch in den weissen Blutkörperchen; in diesem Falle sind sie natürlicherweise pigmentlos.

In einer späteren Arbeit kommt Danilewsky[111]) auf diese von ihm Leukocytozoa genannten Parasiten der weissen Blutkörperchen, welche besonders in der Nachteule zu finden sind, noch einmal zurück, und er theilt daselbst mit, dass diese Körperchen die Leukocyten verlassen können, worauf sie Geisselfäden ausstossen.

3. Polymitus sanguinis avium. Grosse sphärische, endoglobuläre, pigmentirte (oder, wenn aus Leukocytozoën hervorgehend, unpigmentirte) Körper, welche mehrere, oder nur eine Geissel besitzen.

Diese Form wurde bei zahlreichen Vögeln gefunden, am häufigsten bei dem kleinen Buntspecht, der Mandelkrähe und der Nachteule; sie gleicht ausserordentlich den geisseltragenden Formen der Malariaparasiten (sowohl jenen aus den tertianen Sphären, wie jenen aus den Sphären der Halbmondreihe) und sie ist es auch, welche Danilewsky, der sich hauptsächlich an die Geisselformen Laveran's gehalten hat, mit den Malariaparasiten identificirt hat. Man darf nicht glauben, dass Danilewsky den Polymitus und die Pseudovacuolae für Dinge gehalten hat, die nichts miteinander zu thun hätten, in seiner Monographie ist im Gegentheile ausdrücklich zu lesen, dass der Polymitus ein späteres Stadium der Pseudovacuolen darstellt.

5. Pseudospirilla. Darunter sind die freigewordenen, im Blutplasma herumschwimmenden Geisselfäden verstanden, wie sie auch im Malariablute häufig zu sehen sind.

Unter Nr. 4 bespricht Danilewsky das Trypanosoma sanguinis, welches als extraglobulärer Parasit nicht in den Bereich unserer Erörterungen gehört.

Es sei noch erwähnt, dass Danilewsky aus dem Umstande, dass er die Parasiten nur im Blute von Nesthockern gefunden hat, und dass die ganz jungen Vögel sich als nicht inficirt erwiesen

haben, die Wahrscheinlichkeit dafür ableitet, dass die junge Brut durch die sie fütternden inficirten Eltern mit den Parasiten angesteckt würde — eine Annahme, welche mit der allgemein acceptirten Inhalationshypothese der menschlichen Malaria nicht übereinstimmt.

In einer späteren Arbeit theilt Danilewsky [112]) ferner die interessante Thatsache mit, dass die Vögel, wenn ihre Blutinfection einen bedeutenden Grad erreicht hat, insbesondere aber, wenn in ihrem Blute die von Danilewsky aufgefundenen Sporulationskörper der »Pseudovacuolae« vorhanden sind, auch acute Krankheitserscheinungen darbieten können, welche in den schwereren Fällen selbst den Tod der Thiere zur Folge haben.

Dieser Befund hatte für Danilewsky eine um so grössere Wichtigkeit, als durch denselben nicht nur die morphologische und biologische, sondern auch die pathogenetische Gleichartigkeit der Malariaparasiten des Menschen und der Vögel erwiesen war. Die an »acuter Malaria« erkrankten Vögel waren: Elster, Raben, Heher und Eulen; die Krankheitssymptome: Appetitlosigkeit, Schwäche, manchmal Convulsionen, Gewichtsverlust und Temperatursteigerung von 1 bis 1·5 Grad. Im Blute der erkrankten Vögel fanden sich äusserst zahlreiche endoglobuläre Parasiten, welche ihren Entwicklungskreislauf in circa drei bis vier Tagen vollenden. Anfangs bilden sie äusserst kleine, helle Flecke, welche in einem Pol des ovalen Blutkörperchens liegen (auch mehrfache Infection kommt häufig vor); später zeigen sie etwas Pigment in ihrem Plasma, welches sich auf der Höhe der Entwicklung, die aber nur so weit geht, dass der Parasit etwa ein Viertel bis ein Drittel des Blutkörperchens einnimmt, in der Mitte concentrirt, worauf der Zerfall des Körperchens in 15—20 kleine Sporen erfolgt.

Wie man sieht, gleichen diese Parasiten sehr den Quotidianformen des Menschen (resp. der perniciösen Tertianform von Marchiafava und Bignami); die Unterschiede bestehen blos darin, dass die Vogelparasiten sich langsamer entwickeln (in drei bis vier Tagen), dass sie zahlreichere Sporen bilden und endlich, dass ihre Jugendformen keine amöboide Bewegung besitzen, wie es bei jenen des Menschen in exquisiter Weise der Fall ist. Aus dem letzteren Grunde annectirt Danilewsky für sie nicht den von Grassi vorgeschlagenen Namen Haemamoeba, sondern er benennt sie als Cytosporon malariae avium. Sehr bemerkenswerth ist ferner der Umstand, dass weder diese, noch die übrigen Vogelblutparasiten durch Chinin abgetödtet werden.

Danilewsky[113]) unterscheidet in seiner letzten Publication eine acute und eine chronische Malaria der Vögel; die erstere sei durch das Cytosporon malariae bedingt, die zweite durch Polymitus avium und durch die Pseudovermiculi. Doch zeigen die beigebrachten Krankengeschichten, und Danilewsky gibt dies theilweise auch selbst zu, dass diese Abgrenzung nicht vollständig und immer durchführbar ist. Der Versuch Danilewsky's, auch für den Menschen eine acute und eine chronische Malaria zu unterscheiden, dürfte auf allgemeinen Widerspruch stossen, denn der Beginn einer jeden wohlcharakterisirten Malariainfection ist immer ein acuter; nachher kann entweder eine vollständige Heilung erfolgen, oder es treten Recidive auf, oder schliesslich, es bleibt eine Kachexie bestehen, welche das Product der Malariaanämie und der durch die vorhergegangene Infection gesetzten Gewebsveränderungen ist. Keinem dieser Zustände kann der Name »chronische Malaria« ertheilt werden. Auch die Trennung des Polymitus (flagellirte Formen) von den sporenbildenden Körpern trifft für den Menschen nicht zu, denn wir wissen ja, dass hier die Geisselkörper bei den Tertianparasiten ebenso häufig vorkommen, wie bei den Quotidianparasiten (Sphären aus den Halbmonden).

Die Identificirung der »Pseudovermiculi« mit den halbmondförmigen Körpern ist durchaus nicht so unanfechtbar, wie Danilewsky dies anzunehmen scheint. Neben den schon vorhin erwähnten Unterschieden zwischen diesen beiden Formen ist auch noch in Betracht zu ziehen, dass das Pigment der »Pseudovermiculi« nicht, wie bei den Halbmonden, eine Concentrirung in die Mitte eingeht, sondern, dass es stets in den polaren Gegenden verbleibt, ferner, dass die »Pseudovermiculi« sich nicht wie die Halbmonde in flagellirte Sphären verwandeln, sondern dass sie ihre Gestalt entweder beibehalten, oder dass sie Einschnürungen aufweisen, welche bei den Halbmonden vollständig unbekannt sind; endlich sind die »Pseudovermiculi« bei den Vögeln viel seltener als alle übrigen Cytozoën, während die Halbmonde bei der Malaria des Menschen einen häufigen und, für gewisse Fieber, einen constanten Befund bilden. All' dieses zusammengenommen, ergeben sich zwischen diesen beiden Formen so viele Differenzen, dass vorderhand ihre Identität durchaus anzuzweifeln ist.

Nach meinem Dafürhalten ist der Polymitus avium am ehesten den flagellirten Körpern der Tertianparasiten zu vergleichen, denn er entsteht, wie diese, aus sphärischen Körpern, welche stets solche gewesen sind.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der Vogelmalaria besteht nach Danilewsky in Milzschwellung, und in Pigmentirung der Milz und der Leber; bei der »acuten« Malaria sollen diese Erscheinungen in geringerem Grade vorhanden sein als bei der chronischen.

Danilewsky's Mittheilungen folgten alsbald Publicationen anderer Forscher, die sich auf das Studium der Thierblutparasiten verlegt haben. Namentlich sind es Grassi und Feletti, Celli und Sanfelice, Kruse, welche nach dieser Richtung hin thätig waren, und denen werthvolle Bereicherungen unseres Wissens zu danken sind. Grassi und Feletti[114]) fanden in Sicilien im Blute von Sperlingen (Passer hispaniolensis) und Tauben ähnliche Hämatozoën, wie sie von Danilewsky bei anderen Vögeln entdeckt worden sind. Die Anzahl der inficirten Vögel soll im Februar schon eine beträchtliche sein, in den Monaten April, Mai wurden im Blute aller untersuchten Vögel Hämoparasiten gefunden. Grassi und Feletti theilen sie, ebenso wie die Malariaparasiten des Menschen, in Haemamoebae und Laverania ein, und geben an, dass bei den meisten Vögeln beide Genera vorhanden sind, dass in einzelnen Exemplaren nur Mondsichel (Laverania) allein gesehen werden, dass aber Hämamöben nie allein gefunden werden. Aehnlich wie Danilewsky geben auch die beiden genannten Autoren an, dass die Hämamöben sich in den Polen der Blutkörperchen befinden und dass sie mit ihrem Wachsthum den Blutkörperkern verdrängen, während die Laveraniae sich seitlich vom Kern ansiedeln und um diesen herumwachsen, so dass sie erst einen Halbmond, später öfter einen ganz geschlossenen Kranz um denselben bilden können. Die Sporulation der Hämamöben, welche Grassi und Feletti bei den genannten Vögeln zuerst gefunden haben, erfolgt, nachdem mehr als die Hälfte der rothen Blutkörperchen durch sie ersetzt ist, und nachdem das Pigment sich concentrirt hat; sie fördert 15—30, auch mehr Gymnosporen zu Tage. Für diese Art der Vogelhämamöben benützen Grassi und Feletti den Namen Haemamoeba relicta. Die Infection der jungen Thiere soll nach ihnen nicht durch die Eltern derselben, wie Danilewsky es annimmt, sondern durch die Luft erfolgen.

Später entdeckte Grassi im Blute eines jungen Thurmfalken (Cerchneis tinnunculus) kleine Hämamöben, welche gänzlich unpigmentirt sind und auch ohne Pigmentbildung sporuliren. Er nennt diese Art Haemamoeba subimmaculata.

Die Pseudovermiculi avium Danilewsky's sind von Grassi und Feletti nicht gefunden worden; sie halten dieselben nicht, wie Danilewsky, für Gebilde, welche den Malariaparasiten (Laverania) ohne-

weiters zu vergleichen wären, sondern für Körper, welche an die Drepanidien erinnern. Dagegen acceptiren sie, wie wir gesehen haben, so viel von Danilewsky's Ansicht, dass sie die seitenständigen, länglich gestreckten endoglobulären Parasiten der Vögel als Analoga der halbmondförmigen Körper des Menschen betrachten.

Dieser Punkt ist es nun, in welchem die bisher genannten Autoren durch Celli und Sanfelice [78]) angegriffen worden sind, und in welchem sie sich auch Kruse gegenüber in theilweisem Widerspruch befinden. Obwohl Kruse's Arbeit früher erschienen ist, und Celli und Sanfelice sich in manchen Dingen seiner Ansicht angeschlossen haben, ziehen wir mit Rücksicht auf die grössere Erfahrung der beiden letzteren Autoren in Bezug auf die menschliche Malaria ihre Arbeit eingehender in Betracht. In derselben werden zunächst die früheren Angaben Kruse's [115]) bezüglich des Entwicklungscyclus der Froschblutkörperparasiten bestätigt, und mit demselben Autor (gegen Grassi) die Ansicht getheilt, dass der kleine Parasit entweder die Sporulation innerhalb des Blutkörperchens eingeht, oder dass er länglich heranwächst und als Drepanidium das Blutkörperchen verlässt. Bezüglich der Parasiten der Testudo europaea werden von ihnen Danilewsky's Befunde bestätigt, jedoch gelang es ihnen nicht, die von dem genannten Autor im rothen Knochenmark gesehenen Sporulationskörper wieder zu finden.

Von Vögeln wurden von Celli und Sanfelice hauptsächlich an Columba livia, Athene noctua und Alauda arvensis Studien angestellt. Die hier gefundenen Parasiten theilen sie in drei Arten ein, je nach der Raschheit ihrer Entwicklung, und zwar: 1. Parasiten mit langsamer Entwicklung. Es ist die einzige Form, welche von ihnen bei der Columba livia constatirt werden konnte; ihre Entwicklung bedarf einer Zeitdauer von mindestens acht Tagen — wie es schon von Grassi und Feletti früher gefunden worden ist. Die endoglobulären Formen dieser Art sind pigmentirt, ohne amöboide Beweglichkeit (wie mit sehr seltenen Ausnahmen alle Vogelblutparasiten), sie liegen an der Breitseite des Blutkörperchenkernes und umwachsen denselben nach und nach, so dass die Enden des Parasiten schliesslich einander begegnen können, wodurch der Kern von dem kranzartigen Parasiten umrahmt wird. Sporulation ist nicht beobachtet worden, hingegen freie Körper von ovaler und runder Form, meistens ohne sichtbaren Kern. Celli und Sanfelice vergleichen diese freien Formen mit den Drepanidien der Frösche und Schildkröten, und da dieselben eine minder

vollständige Structur und viel weniger Bewegung aufweisen als jene, so sprechen sie von einer herabgesetzten freien Phase (»si è deteriorata la fase libera«).

Während nun, wie erinnerlich, die beschriebenen endoglobulären, lange herangewachsenen Formen ebenso von Danilewsky, wie von Grassi und Feletti für Analoga der halbmondförmigen Körper gehalten werden, setzen Celli und Sanfelice sie mit den Quartanparasiten in Parallele. Ich vermeide es, die Motivirungen der in Frage stehenden Autoren wiederzugeben, und beschränke mich blos auf die Bemerkung, dass weder die Gründe der einen noch jene der anderen Partei als absolut zwingende anzuerkennen sind, und dass die Lösung dieser Frage vorläufig als schwebend zu betrachten ist.

2. Parasitenformen mit beschleunigter Entwicklung. Sie finden sich bei Alauda arvensis, auch bei Passer hispaniolensis und entsprechen der schon oben beschriebenen Haemamoeba relicta (Grassi und Feletti); sie werden von Celli und Sanfelice dem Tertianparasiten (Golgi) verglichen.

3. Parasiten mit rapider Entwicklung (gleichbedeutend mit Haemamoeba subpraecox, Grassi und Feletti), bei Alauda arvensis, Athene noctua, Passer hispaniolensis beobachtet; sie bilden kleine endoglobuläre Körperchen, welche sich rasch pigmentiren und schon zu einer Zeit, wo sie erst einen kleinen Bruchtheil des Blutkörperchens einnehmen, in etwa 10—15 Sporen zerfallen. Es ist dieselbe Form, deren Entwicklungsgang Danilewsky beschrieben hat (siehe oben), und welche er Cytosporon malariae avium benannt hat. Hier fanden Celli und Sanfelice nun auch pigmentirte längliche, oft frei werdende und sich dann rundende Körper, welche sie ihrerseits den Halbmonden des Menschen gleichstellen. Die gesammte dritte Form (mit rapider Entwicklung) wird von den beiden Autoren den Quotidianparasiten des Menschen verglichen.

Kruse[115, 116]) gelang es, wie vorhin schon nebenbei erwähnt war, zuerst, die Sporulation von Froschblutkörperchen-Parasiten zu beobachten, ferner fand er im Blute der Nebelkrähe (Corvus cornix) endoglobuläre Parasiten, die in ihrem Jugendzustand ganz geringe amöboide Beweglichkeit aufweisen. Sie wachsen entweder zu »Würmchen« heran und verlassen dann unter Umständen, jedoch nur ausserhalb der Gefässe (im Präparate), die Blutkörperchen, oder die gestreckten, noch endoglobulären Körper werden sphärisch, exkapsuliren sich und bilden Flagellen (Polymitus Danilewsky). Sporulation wurde nicht beobachtet, nur

an den kranzförmig um den Kern gewachsenen Formen wurde manchmal ein gewellter Contour gesehen, welcher aber mit der Fortpflanzung kaum etwas zu thun hat; ähnliche Formationen sind auch von Celli und Sanfelice, wie von Grassi und Feletti beobachtet worden, ohne dass je in den kleinen Höckern irgend welche Structur bemerkbar gewesen wäre.

Auch an den Thieren sind Uebertragungsversuche angestellt worden, indem Blut inficirter Thiere gesunden Thieren eingespritzt wurde, deren Blut keine Veränderungen zeigte. Die Experimente von Grassi und Feletti sind nach dieser Richtung hin resultatlos gewesen, i. e., es glückte ihnen nie, die gesunden Thiere zu inficiren, während Celli und Sanfelice mehrmals einen positiven Erfolg erzielten. So gelang ihnen die Impfung von Taube zu Taube unter sechs Experimenten dreimal; die Incubation dauerte zwei bis vier Tage. Von Lerche zu Lerche haftete die Uebertragung in drei von zwölf Fällen. Die Ueberimpfungen von einer Species auf eine andere, ebenso wie die von dem Thiere einer Classe auf ein Thier einer anderen Classe, blieben sämmtlich negativ.

Die Uebertragung der thierischen Blutparasiten gelingt also — wenn überhaupt — nur von einem Thier auf ein zweites aus derselben Species und Varietät.

Grassi und Feletti bezweifeln die positiven Resultate von Celli und Sanfelice, indem sie geltend machen, dass eine so grosse Anzahl von Vögeln inficirt sei (wobei die Infection bei oberflächlicher Untersuchung oft übersehen werden kann), dass man erst, nachdem man die zu impfenden Thiere lange Zeit hindurch beobachtet und parasitenfrei gefunden hat, gegen Beobachtungsfehler genügend geschützt sei. Wir wissen nun nicht, ob Celli und Sanfelice diese Vorsicht geübt haben oder nicht, doch lässt uns die ausgedehnte Erfahrung Celli's annehmen, dass unter den strengsten Cautelen experimentirt worden ist. Uebrigens spricht die Analogie mit den Experimenten am Menschen für die Möglichkeit, dass Uebertragungen auch von Thier zu Thier gelingen dürften.

Celli und Sanfelice stellten an Tauben auch therapeutische Versuche mit Chinin an; sie beobachteten, ebenso wie Danilewsky, dass die Parasiten der Vögel von diesem Heilmittel nicht getödtet werden. Die Veränderungen, welche gewisse Formen erleiden (Rundung der langen Formen, deutliches Hervortreten des Kernes in ihnen) sind so geringfügig, dass sie kaum in Betracht kommen können.

Es ist für jeden Fall eine sehr bemerkenswerthe und weiterer Untersuchungen würdige Thatsache, dass ein Mittel, welches die Malariaparasiten des Menschen in so eclatanter Weise schädigt, die Blutparasiten der Vögel kaum alterirt.

Aus den hier kurz zusammengefassten Resultaten der Thierblutforschungen ist zu entnehmen, dass mit denselben für die Malariaforschung noch nicht viel gewonnen worden ist. Die Autoren weichen in ihren Ansichten selbst in scheinbar einfachen Punkten von einander ab, so dass es heute noch unentschieden ist, welche Phasen und Formen der verschiedenen Blutparasiten mit einander in Parallele zu bringen sind, ferner, welches die Entwicklungsweise zahlreicher Formen ist, wie die Infection der Thiere zu Stande kommt, ob die Thierblutparasiten unter allen Umständen pathogen sind, oder ob sie als »nothwendige Schmarotzer« zu gelten haben etc.

An dieser Stelle drängt sich uns das Bedürfniss auf, auch über die Nomenclatur einige Worte zu sagen. Wie schon die bisherigen Ausführungen gezeigt haben, besteht in der Benennung der Blutparasiten keine Uebereinstimmung; es liegt eine solche Anzahl von verschiedenen Vorschlägen zur Bezeichnung derselben vor, dass man in die grösste Verlegenheit geräth, wenn es gilt, sich für einen von ihnen zu entschliessen.

Wir wollen die Vorschläge hier zusammenstellen:

I. Parasiten des Menschen.

1. Oscillaria malariae (Laveran), von dem Autor selbst verworfen.
2. Haematozoon malariae (Laveran).
3. Haematophyllum malariae (Metschnikoff).
4. Plasmodium malariae (Marchiafava und Celli).
5. Haematomonas malariae (Osler).
6. *A)* Haemamoeba { malariae (Quartana). / vivax (Tertiana). / praecox (pigmentirte Quotidiana). / immaculata (unpigmentirte Quotidiana). }

   B) Laverania malariae (Halbmonde). (Grassi und Feletti).

II. Parasiten der Thiere.

1. Blutwürmchen (Gaule).
2. Cytozoa (Gaule).

3. Drepanidium (Ray Lankester).
4. Pseudovacuolae
5. Pseudovermiculi
6. Polymitus avium
7. Pseudospirillae
8. Cytosporon malariae avium
9. Haemogregarina

} Danilewsky.

10. Haemoproteus (Kruse).
11. Haemamoeba { relicta, subpraecox, subimmaculata
    Laverania ranarum
    Laverania Danilewsky (bei Vögeln)

} Grassi und Feletti.

Von allen diesen Namen hat sich ein einziger, und zwar der am wenigsten entsprechende, eingebürgert. Es ist der Name Plasmodium, welcher von Marchiafava und Celli bekanntlich der kleinen unpigmentirten amöboiden Jugendform der Sommerfieber verliehen worden ist. Es ist also gar nicht im Sinne von Marchiafava und Celli, wenn z. B. ein Sporulationskörper oder ein Halbmond als Plasmodium bezeichnet wird. Dass übrigens diese Benennung auch für die kleinen amöboiden Körperchen, denen er zuerst beigelegt worden ist, vollständig unpassend gewählt war, wurde schon wiederholt, auch von den genannten Autoren selbst, hervorgehoben.

Mit dem Namen Plasmodium bezeichnen die Zoologen nämlich Körper, welche aus dem Zusammenfliessen zahlreicher Amöben entstehen, deren jede ihren Kern bewahrt. Ein Plasmodium im wissenschaftlichen Sinne ist also eine vielkernige Plasmamasse, was bekanntlich bei den Malariaparasiten, welche beinahe ausnahmslos einkernig sind, ganz und gar nicht zutrifft. Nebstdem ist dieser Name auch unpraktisch, denn wir haben es, wie gesagt worden ist, nicht mit einem, sondern mit zahlreichen von einander abweichenden Arten zu thun, deren jede einer Bezeichnung bedarf, damit eine kurze Verständigung erzielt werden könne. Was die anderen Bezeichnungen betrifft, so ist es zweifellos, dass mehrere von ihnen sowohl rationell, als praktisch gewählt sind und gewiss werth wären, endgiltig beibehalten zu werden. Ich vermeide es aber, aus ihrer Mitte einen zu wählen, indem ich der Ansicht bin, dass mit der Vervollständigung der zoologischen Kennzeichnung der Parasiten es Sache der maassgebenden Fachgelehrten sein wird, die endgiltige Bezeichnung zu bestimmen.

Bis dahin wollen wir, ebenso wie Laveran ohne Präjudiz von »hématozoaires« spricht, den allgemeinen und provisorischen Ausdruck Malariaparasiten weiter gebrauchen; dieser lässt sich auch zur Detailbezeichnung ganz gut benützen, wie es sich weiter unten ergeben wird. Wir verzichten damit freilich darauf, auch die nahestehenden Blutparasiten der Thiere in unsere Bezeichnung einzubeziehen, das ist aber für unseren, hauptsächlich dem Malariafieber des Menschen zugewandten Zweck, von wenig Wichtigkeit.

VI.

Eintheilung der Malariaparasiten.

Specielle Charakteristik der einzelnen Arten: Quartanparasit, gewöhnlicher Tertianparasit, pigmentirter Quotidianparasit, unpigmentirter Quotidianparasit, maligner Tertianparasit. — Degenerationsformen. — Mischinfectionen.

Wir haben schon in einem der letzten Abschnitte (über die Unität oder Multiplicität des Malariavirus) die Frage der Eintheilung der Malariaparasiten berührt. Wir haben dort gesehen, dass Golgi die Parasiten in solche des quartanen, tertianen und des irregulären (oder langintervallären) Typus theilt, dass ferner Grassi und Feletti fünf Arten unterscheiden. Diese fünf Arten werden von ihnen in zwei Genera eingetheilt — Haemamoeba und Laverania. Diese Trennung der Halbmonde von den amöboiden Körperchen mit directer Sporulation begegnete dem Widerspruche der römischen Forscher, während Grassi und Feletti[86]) sie in ihrer letzten ausführlichen Publication weiter aufrecht erhalten und eingehend zu motiviren versuchen.

Wie schon früher erörtert wurde, fanden Marchiafava und Celli, dass bei den schweren römischen Sommer- und Herbstfiebern im Blute kleine, unpigmentirte oder schwach pigmentirte Parasiten zu finden sind. In einem gewissen Procentsatz der Fälle kamen ihnen auch halbmondförmige Körper zur Beobachtung. Marchiafava und Celli constatirten letztere Formen anfangs sehr selten; als sie in Folge der Untersuchungen von Canalis diesen Körpern jedoch mehr Aufmerksamkeit schenkten, gelang es ihnen, dieselben viel häufiger zu sehen. Ferner waren es Marchiafava und Celli, welche die Sporulation der kleinen amöboiden Körperchen zuerst beobachtet und beschrieben haben; die-

selbe geht beinahe ausschliesslich in den inneren Organen vor sich, so dass in dem Fingerblute Sporulationskörper recht selten (von den unpigmentirten überhaupt nicht) zu finden sind.

Canalis[39]) zeigte, dass die kleinen Parasiten dieser perniciösen Fieber entweder direct sporuliren, oder dass sie Halbmonde bilden, die später gleichfalls in Sporen zerfallen können. Er bezeichnete diese Combination der Formenbildung als Entwicklung in zwei Cyclen.

Auch Marchiafava und Celli, sowie alle ihre Schüler, sehen die Halbmonde — ohne ihre Sporulationsfähigkeit anzuerkennen — für eine Entwicklungsform der genannten kleinen amöboiden Körperchen der perniciösen Fieber an.

Die abweichende Ansicht von Grassi und Feletti besteht nun darin, dass diese Autoren eine vollständige Artverschiedenheit zwischen 1. den direct sporulirenden und 2. den Halbmondkörper bildenden amöboiden Parasiten annehmen. Sie behaupten, dass es zweierlei Arten kleiner amöboider Parasiten gebe, die man aber im Jugendzustand von einander nicht unterscheiden könne; die eine zerfalle direct in Sporen (ähnlich wie die Quartan- und Tertianparasiten) und verursache die echten schweren perniciösen Fieber, die andere bilde sich zu Halbmonden aus (welche später gleichfalls in Sporen zerfallen), und diese sei die Ursache leichter recidivirender Fieber mit längeren Intervallen. Dass man im Blute so häufig die sporulirenden kleinen Formen mit den Halbmonden vorfindet, erklären Grassi und Feletti als Mischinfection durch beide Arten. Die ersteren sporulirenden kleinen Körper reihen Grassi und Feletti in das Genus Haemamoeba ein (zu welchem sie auch die Parasiten der Quartana und Tertiana unter den Namen H. malariae und H. vivax zählen) und theilen sie, je nachdem sie Pigment bilden oder bis zur Sporulation unpigmentirt bleiben, in zwei Arten ein, Haemamoeba praecox und H. immaculata; die anderen, halbmondförmige Körper bildenden Parasiten reihen sie in das Genus Laverania ein, zu welchem (von den Malariaparasiten des Menschen) nur eine Art gehört: die L. malariae. Diese im Gegensatze zu allen anderen Autoren geübte Trennung motiviren Grassi und Feletti in folgender Weise:

1. In sechs Fällen schwerer Perniciosa fanden sie fünfmal Haemamoeba praecox und Laverania, in einem Fall nur H. praecox. Während die ersteren Mischinfectionen gewesen seien, wäre der letzte eine reine Infection gewesen.

2. Bei drei Fällen von Sommerfiebern mit amöboiden Körperchen (unbestimmten Charakters) und Halbmonden punktirten sie zu Beginn der Anfälle mehrmals (Zahl nicht angegeben) die Milz, sie fanden im Milzblut keine Sporulationskörper, wie dies nach Marchiafava und Celli hätte der Fall sein müssen, sondern nur zahlreiche Halbmonde.

3. Diese Fälle ohne sporulirende Körperchen (also ohne Haemamoeba praecox und immaculata) waren nie perniciös, sondern stets leicht.

Ich kann diese Eintheilung von Grassi und Feletti nicht acceptiren, insoweit sie sich auf die Trennung von Laverania und Haemamoeba bezieht, indem ich mit der römischen Schule und Canalis darin übereinstimme, dass dieselben kleinen amöboiden Körperchen entweder sporuliren oder Halbmonde bilden können. Meine Motive sind folgende:

1. Finden sich die Halbmonde in einer so überwiegend grossen Anzahl der Fälle mit den kleinen amöboiden Parasiten, dass es mir unwahrscheinlich erscheint, dass es sich in all diesen um Mischinfection handeln soll. Ich beobachtete unter 43 Fällen dieser Art 37mal Halbmonde, wobei ich bemerke, dass diese Körper oft so äusserst spärlich sind, dass der negative Befund nicht maassgebend sein darf.

2. Die Halbmonde treten zwar manchmal schon in den ersten Krankheitstagen auf (ich selbst sah vereinzelte am dritten Tage erscheinen), in der grossen Mehrzahl der Fälle sind sie aber erst später, oft viel später zu constatiren; da es sich um Spitalkranke handelt, bei denen eine zweite Infection ausgeschlossen ist, so können die Halbmonde nur aus den schon früher vorhanden gewesenen Körperchen entstanden sein.

3. Ich habe sehr schwere Sommerfieber mit äusserst spärlichen amöboiden Körperchen und relativ zahlreichen Halbmonden, ebenso wie leichtere Fieber mit zahlreichen amöboiden Körperchen und wenig Halbmonden beobachtet.

4. Steht die Zahl der Halbmonde stets in einem auffallenden numerischen Missverhältniss zur Zahl der amöboiden Körper, es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass sie eine obligate Entwicklungsstufe repräsentiren.

5. Ist die Thatsache, dass Grassi und Feletti in drei Fällen keine Sporulationen gefunden haben, nicht beweisend, denn manchmal finden wir auch bei Tertiana, selbst in starken Anfällen, keine Sporulationskörper; ferner waren jene drei Fälle mit Chinin behandelt, also

in einer Art alterirt, welche die ungestörte Entwicklung der Parasiten behindert haben konnte. Auch scheinen Grassi und Feletti in der Beurtheilung der Sporulationskörper anders vorzugehen, als es üblich ist; man sehe z. B. die ersten drei »Sporulationsformen« an, welche sie in ihrer letzten Arbeit[86]) unter Fig. 6 als Vermehrungskörper der Halbmonde abgebildet haben. Es ist zunächst ganz unsicher, dass diese Gebilde thatsächlich Sporulationen sind, völlig fehlt aber jeder Anhaltspunkt dafür, sie aus Halbmonden hervorgehen zu lassen; im Gegentheile, sie machen mir den Eindruck, als wären es — wenn überhaupt — dann Segmentationskörper aus amöboiden Parasiten.

Auf Grund der vorgebrachten Thatsachen schliesse ich mich der Eintheilung der Malariaparasiten in zwei Genera nicht an, sondern ich behalte die vier Arten bei, welche Grassi und Feletti in das Genus der Haemamoeba reihen, und theile diese vier Arten in zwei Gruppen, je nachdem dieselben Halbmonde — nach meiner Auffassung Syzygien — bilden oder nicht.

Zu den vier sicher bekannten Arten wären dann noch die Parasiten der Tertiana aestiva von Marchiafava und Bignami anzureihen, und zwar in der Gruppe der Syzygien bildenden Formen.

Unsere Eintheilung lautet also:

I. Malariaparasiten mit Sporulation, ohne Syzygienbildung (i. e. ohne Halbmonde).
  a) Quartanparasit.
  b) Tertianparasit.

II. Malariaparasiten mit Sporulation und mit Syzygienbildung (i. e. mit Halbmonden).
  a) Pigmentirter Quotidianparasit.
  b) Unpigmentirter Quotidianparasit.
  c) Maligner Tertianparasit.

Wir gehen nun dazu über, die Kennzeichen dieser fünf Arten zu schildern.

I. Malariaparasiten mit Sporulation, ohne Syzygien.

Die in diese Gruppe gehörigen Parasiten sind die hauptsächlichsten Erreger der eigentlichen typischen Wechselfieber. Wenn diese Fieber auch Paroxysmen von bedeutender Heftigkeit darbieten können, so fehlt ihnen dennoch stets der Charakter der Perniciosität; sie weichen rasch und vollständig einer rationell eingeleiteten Chinin-

therapie, und wenn nach der Genesung Neuinfection vermieden wird, dann folgen auch keine Recidive nach.

Es sei daran erinnert, dass die Quartan- und Tertianparasiten nicht blos typische Wechselfieber erzeugen, sondern dass sie, bei Gegenwart mehrerer unregelmässig angeordneter Generationen, auch irreguläre Fieber hervorrufen können; in diesen, im Vergleiche zu den typischen seltener vorkommenden irregulären Fieberfällen wird die Blutuntersuchung sowohl die Prognose bestimmen, als die rationelle Chininverabreichung anzeigen.

Der Entwicklungsgang der beiden in diese Gruppe gehörenden Parasitenarten ist von Golgi dargelegt worden und wir werden, von einzelnen Details abgesehen, von den Darstellungen dieses Autors nicht abzuweichen haben.

a) Der Quartanparasit.

Der Quartanparasit vollendet seinen Entwicklungsgang (von der Spore bis zur Sporulation) in dreimal 24 Stunden.

In seinem Jugendzustand bildet er ein unpigmentirtes Körperchen, welches auf dem von ihm inficirten Blutkörperchen als kleiner heller Fleck erscheint (Taf. II, Fig. 1); er besitzt eine träge amöboide Beweglichkeit, meistens tritt dieselbe erst zu Tage, wenn der Objecttisch geheizt wird.

Auf dieser Stufe bleibt der Parasit 12—24 Stunden, wobei er nur ein wenig an Grösse gewinnt. Es folgt nun die Ablagerung von Pigment in der äusseren Schichte des Parasiten; dasselbe besteht aus ziemlich groben, tiefdunkeln Stäbchen und Körnchen, und zeigt keine Bewegung. Mit zunehmender Pigmentbildung verliert der Parasit die geringe Fähigkeit sich zu bewegen, welche er anfangs besessen hat, und man trifft demzufolge die, etwa schon ein Drittel bis die Hälfte des Blutkörperchens ausfüllenden Parasiten als sphärische, vollständig ruhende Körper vor (Taf. II, Fig. 2).

Der Parasit wächst in langsamer Weise weiter heran und erlangt, bei normaler Entwicklung, die Grösse des rothen Blutkörperchens, so dass, wenn dieser Entwicklungsgrad erreicht ist, von dem Blutkörperchen gar nichts mehr sichtbar ist; der Parasit ist in diesem Zustand als freier Körper anzusehen.

Nun bereitet sich die Sporulation vor, und zwar dadurch, dass sich die Pigmentkörnchen in die Mitte des Körperchens begeben und dort einen compacten Klumpen bilden, und dass in der Peripherie des Plasma eine speichenartige Zeichnung hervortritt, welche später auch

in dem centralen Theile deutlich wird; diese immer schärfer werdenden radiären Linien theilen den Parasiten in eine wechselnde Anzahl von Segmenten; gewöhnlich pflegt deren Zahl nicht über zehn zu gehen (Taf. II, Fig. 4, 5).

Schliesslich geht die Furchung so weit, dass die vorgezeichneten Segmente als ovale Körperchen von einander getrennt werden (»Gänseblümchenform«, Golgi; Taf. II, Fig. 6, 7, 8); dabei pflegt in jedem dieser Körperchen ein circumscripter glänzender Fleck zu erscheinen, welcher den Nucleolus darstellt, dessen Auftreten den Segmenten den Charakter selbstständiger Organismen verleiht. Es sind alsdann die fertig gebildeten Sporen, welche nun so locker mit einander zusammenhängen, dass sie durch einen Druck auf das Präparat zum Auseinanderweichen gebracht werden können; auch ohne eine solche Kraft von aussen her stieben die Sporen, wahrscheinlich in Folge ihres Wachsthums und durch Berstung der sie umschliessenden dünnen Membran, auseinander. Damit ist der Kreislauf des Parasiten vollendet. Der übrig bleibende Pigmentklumpen wird als todter Körper von den Leukocyten weggeschafft.

Die Segmentirung der Parasiten erfolgt vor und während des Fieberparoxysmus; man pflegt etwa drei Stunden vor Ausbruch des Schüttelfrostes — zu welcher Zeit aber, wie Golgi[34]) gezeigt hat, die Temperatur schon erheblich gestiegen sein kann — die ersten fertigen Sporulationskörper zu sehen.

Die Sporulationskörper können in ihrer Form und Grösse von der Norm mehr oder weniger abweichen. Es kommt z. B. vor, dass die Sporulation zu einer Zeit eintritt, in welcher der Parasit noch nicht die Grösse des rothen Blutkörperchens erreicht hat; die Zahl der Sporen pflegt dabei auch geringer zu sein als gewöhnlich (vier bis sechs). Interessant ist die Sporulationsform, welche Canalis[39]) abbildet (Taf. II, Fig. 10); sie ist fächerförmig und kommt dadurch zu Stande, dass das Pigment sich excentrisch concentrirt hat. Ferner kommt es vor, dass man an quartanen nativen Sporen den Nucleolus vermisst (Taf. II, Fig. 9).

Die rothen Blutkörperchen, welche von Quartanparasiten inficirt sind, verändern ihre Grösse nicht, wodurch sie sich von den mit den Tertianparasiten inficirten Blutkörperchen wesentlich unterscheiden; auch ist es bemerkenswerth, dass sie den Farbstoff langsam verlieren, so dass man um herangewachsene Parasiten herum oft einen dünnen, aber noch ganz normal gefärbten Saum, welcher den Rest des Blutkörperchens darstellt, wahrnehmen kann (Taf. II, Fig. 4).

Den einzelnen Abschnitten eines Fiebercyclus entspricht bei der Quartana also folgender Parasitenbefund:

12 Stunden nach dem Anfall: Kleine, träge oder überhaupt nicht amöboid bewegliche, unpigmentirte, den rothen Blutkörperchen anliegende Parasiten.

24 Stunden nach dem Anfall: Einzelne der Körperchen besitzen an der Peripherie spärliche Pigmentkörnchen, andere sind noch pigmentlos; ihre Grösse beträgt etwa ein Sechstel bis ein Fünftel des rothen Blutkörperchens.

48 Stunden nach dem Anfall (24 Stunden vor dem folgenden Anfall): Die Parasiten nehmen die Hälfte bis zwei Drittel des rothen Blutkörperchens ein, sie sind stark pigmentirt, ihre Form meistens rund; die amöboide Beweglichkeit fehlt, auch das Pigment ruht.

60 Stunden nach dem Anfall (12 Stunden vor dem Anfall): Die Parasiten füllen die rothen Blutkörperchen so weit aus, dass von diesen nur mehr ein schmaler, an der Farbe noch deutlich kenntlicher Saum erhalten ist.

66 Stunden nach dem Anfall (6 Stunden vor dem Anfall): Von dem Blutkörperchenrand ist an vielen Parasiten nichts mehr zu sehen, das Pigment ist radiär angeordnet, in manchen Körperchen schon locker concentrirt. An einzelnen Parasiten sind Zeichen der beginnenden Sporulation wahrzunehmen.

69 Stunden nach dem Anfall (3 Stunden vor dem Anfall): Einzelne fertige Sporulationskörper, viele andere Parasiten mit concentrirtem Pigment und den Anzeichen der beginnenden Sporulation.

Es ist noch zu erwähnen, dass man in grossen freien sphärischen Körpern, welche wahrscheinlich steril bleiben, manchmal lebhaftes Schwärmen des Pigmentes wahrnimmt; die Ausstossung von Geisselfäden wird bei dem Quartanparasiten selten beobachtet.

Bei dem Quartanparasiten erfolgt der Entwicklungsgang regelmässiger als bei den übrigen Parasitenarten, sowohl was die Dauer als das Fortschreiten im Wachsthum der einzelnen Individuen betrifft. Auch hat man hier am häufigsten Gelegenheit, im circulirenden Blute Sporulationskörper zu finden.

Das parallele Vorwärtsschreiten der zu einer Generation oder Serie gehörenden Parasiten macht es hier relativ leicht, bei dem Vorhandensein von mehreren Generationen dieselben zu erkennen und bezüglich ihres Alters zu beurtheilen.

Es war schon in einem früheren Abschnitt bemerkt, dass die Quartanparasiten bei regelmässiger 24stündiger Anordnung von zwei, resp. drei Generationen die beiden Fiebertypen: 1 2 0 1 2 0 1 2 0 etc., resp. 1 2 3 1 2 3 1 2 3 etc. bilden können; ersterer wird als Quartana duplex, der zweite als Quartana triplex — eine Form von falscher Quotidiana — bezeichnet.

Irreguläre Fiebertypen entstehen nicht selten (besonders nach nicht ausreichender Chinineinnahme) durch Verlagerung der Generationen in dem Sinne, dass ihre Evolution nicht in 24stündigen, sondern in kürzeren oder längeren Intervallen erfolgen.

Die genaueren Structurverhältnisse des Quartanparasiten sind von Grassi und Feletti[47]) studirt worden; da dieselben denjenigen des Tertianparasiten sehr ähnlich sind, so verweise ich auf die betreffende Darstellung in dem folgenden Absatz.

b) Der Tertianparasit.

Seine Entwicklungsdauer beträgt 48 Stunden. Er bildet als ganz junger Parasit einen kleinen (1—2 μ im Durchmesser besitzenden) Körper, welcher auf dem rothen Blutkörperchen als ein etwas hellerer Fleck erscheint; in diesem Stadium ist der Parasit noch unpigmentirt, oder es finden sich nur äusserst feine Pigmentstäubchen in ihm. Hingegen fällt eine lebhafte amöboide Beweglichkeit auf, welche schon bei Zimmertemperatur leicht zu constatiren ist, und unter dem Mikroskop längere Zeit (etwa eine Stunde) nach der Blutentnahme deutlich erhalten bleibt. Sie besteht nicht blos in einer geringen Formveränderung, sondern man sieht von der Peripherie des Körperchens nach verschiedenen Richtungen hin Fortsätze (Pseudopodien) hervorgehen, welche bald wieder eingezogen werden, um einer anderen Formation Raum zu geben. In diesem Zustand (1. Phase von Golgi) bleibt der Parasit, allmälig heranwachsend, bis etwa 24 Stunden nach seinem Entstehen. Es sammelt sich in ihm immer mehr Pigment in Form feiner Körnchen und Stäbchen an, welche besonders in den peripheren Lagen des Plasma zu sehen sind, und welche meistens in lebhaft schwärmender Bewegung begriffen sind; je mehr der Parasit von diesem Pigment enthält, also je erwachsener er ist, desto geringer wird seine amöboide Beweglichkeit; nichtsdestoweniger bleibt er noch so weit amöboid, dass wir bei einfacher Tertiana an dem apyretischen Tage durch Pseudopodien oft abenteuerlich verzweigte pigmentirte Körperchen sehen, welche noch immer lebhaft die Form ändern, obwohl sie um diese Zeit schon mehr als die Hälfte des Blutkörperchens einnehmen (Taf. II, Fig. 11—18).

Das rothe Blutkörperchen selbst hat indessen gleichfalls Veränderungen erlitten, indem es an Farbe eingebüsst hat, also gegen die nicht inficirten Blutkörperchen gehalten blass aussieht, und indem es sich ferner, oft ziemlich beträchtlich, vergrössert hat. Die mit Tertianparasiten inficirten Blutkörperchen sind also sehr häufig aufgebläht und chlorotisch.

Nach einer Lebensdauer von circa 48 Stunden erfolgt — stets aber nur bei einem Bruchtheil der Parasiten — die Sporulation. Dieselbe leitet sich damit ein, dass das Körperchen, welches nun nahezu oder vollständig die Grösse eines normalen rothen Blutkörperchens erreicht hat und noch in dem aufgeblähten, schon beinahe vollständig decolorirten Wirthkörper liegt, jede Beweglichkeit verliert; auch das Pigment stellt das Schwärmen ein. Die Segmentirung selbst erfolgt nach Golgi[37]) auf dreierlei Arten.

Die gewöhnlichste, von allen übrigen Autoren wieder gesehene Sporulationsart, welche ich oft bestätigen konnte, besteht darin, dass, während das Pigment sich in die Mitte des Körperchens concentrirt und dort zu einem dichten Klumpen zusammenbackt, das Plasma des Parasiten in etwa 15—20 runde, stärker lichtbrechende Kügelchen (Sporen) zerfällt, welche seltener ganz regelmässig in zwei concentrischen Reihen nebeneinander stehen, wodurch die »Sonnenblume« Golgi's zu Stande kommt, sondern meistens ein unregelmässiges Häufchen bilden, welches eher an das Aussehen einer Traube oder einer Maulbeere erinnert. Es muss jedoch daran gedacht werden, dass wir diese Körper, welche infolge des Zerfalls in Sporen ein lockeres Gefüge haben, zwischen zwei Gläser geschichtet betrachten, und dass es nicht ausgeschlossen ist, dass durch den mechanischen Insult, welcher bei der Präparirung nie ganz zu vermeiden ist, die ursprünglich regelmässige Form zerstört worden sein kann (Taf. II, Fig. 20, 21).

Die Sporen des Tertianparasiten sind rund und kleiner als die des Quartanparasiten; sie zeigen im frischen Zustand meistens keine Detailstructur, hie und da habe ich an ihnen dennoch ein glänzendes Körnchen, den Nucleolus, wahrnehmen können (Taf. II, Fig. 22, 23).

Die zweite Sporulationsart Golgi's, welche bisher aber von keinem anderen Beobachter bestätigt worden ist, besteht darin, dass das in der Mitte des Körperchens concentrirte Pigment mit einem kleinen Plasmaantheil, der von einer Membran umkleidet ist, als Restkörper zurückbleibt, und dass nur die Peripherie des Parasiten in Sporen zerfällt. Uebrigens lässt es Golgi dahingestellt, ob sich nicht

nachträglich auch das um das Pigment befindliche Plasma segmentirt. In diesem Falle wäre in der zweiten Sporulationsweise nur eine Vorstufe zur ersten zu erblicken (Taf. III C.).

In der dritten Sporulationsart erfolgt die Concentrirung des Pigmentes gegen die Peripherie, im Plasma entsteht eine Vacuole und in dieser erscheinen ein bis zwei Körper als Segmentationsproducte. Golgi selbst hat diese Form nicht mit Sicherheit auf ihre Bedeutung hin abzuschätzen gewusst, andere Autoren, so Antolisei[117]), sehen sie als Degenerationsform an.

Hingegen ist einer nicht selten zur Beobachtung gelangenden Sporulationsart Erwähnung zu thun, auf welche Celli und Guarnieri aufmerksam gemacht haben, und welche darin besteht, dass die Segmentation erfolgt, ohne dass das Pigment sich überhaupt concentrirt hätte, sondern während dieses noch, unregelmässige Maschen bildend, im Körperchen zerstreut liegt. Es kann endlich vorkommen, dass, wie auf Taf. I, Fig. A, das Pigment sich statt in einem, in zwei Häufchen concentrirt.

Das Charakteristische des Sporulationsactes des Tertianparasiten besteht demnach darin, dass hier zahlreiche (15—20) kleine runde Sporen gebildet werden.

Das Pigment ist auch hier, wie überhaupt, ein lebloses Product; nachdem die Sporen auseinandergewichen sind, wird es im circulirenden Blute alsbald eine Beute der Leukocyten, in welchen wir es dann wiederfinden.

Ebenso wie bei der Quartana, entspricht auch bei der Tertiana der Sporulationsact der Parasiten dem Fieberparoxysmus; hier wie dort erfolgt, wie Golgi gezeigt hat, schon etwa drei Stunden vor Beginn des Schüttelfrostes ein allmäliges Ansteigen der Temperatur, und dementsprechend sind schon zu dieser Zeit im Blute einzelne Sporulationskörper zu finden; am zahlreichsten begegnet man ihnen aber zur Zeit des Schüttelfrostes oder zu Beginn der subjectiven Hitze.

Es muss noch hervorgehoben werden, dass man bei Tertiana nicht selten die Sporulationsformen im peripheren Blute vergeblich sucht; es ist zu vermuthen, dass in solchen Fällen wenige Individuen die Sporulation erreichen, und dass diese wenigen sich hauptsächlich in den inneren Organen aufhalten, wofür wir bei den Quotidianparasiten eine Analogie finden werden.

Andererseits kann es hie und da vorkommen, dass man zu einer Zeit, welche weitab von einem Anfall liegt, eine vereinzelte Sporulationsform findet; es ist ja möglich, dass im Blute noch eine zweite, schwächere Generation vorhanden ist, welche zu anderer Zeit sporulirt, aber zu spärlich vertreten ist, um einen Anfall zu erzeugen *). Derlei Beobachtungen scheinen übrigens sehr selten zu sein, mir selbst ist dieselbe nie begegnet und in der Litteratur finde ich nur eine diesbezügliche Angabe von Celli und Guarnieri[46]).

Es ist ferner zu erwähnen, dass auch nach anderen Richtungen hin nicht alle Sporulationskörper des Tertianparasiten das vollkommene typische Bild bieten, welches Golgi von ihnen entworfen hat, sondern dass auch in diesen Bildungen hie und da Abweichungen von der Norm erscheinen, welche man kennen muss, um nicht in den Schlussfolgerungen Irrthümer zu begehen.

Es kommt z. B. nicht selten vor, dass Körper, welche erst einen kleinen Theil des rothen Blutkörperchens ausfüllen, schon sporuliren (siehe auch die anteponirende Tertiana), sie bilden dann nicht eine so grosse Anzahl von Sporen, wie die ganz ausgewachsenen Individuen, sondern eine wesentlich geringere Zahl (Taf. II, Fig. 22, 23). Dadurch werden diese Sporulationskörper sehr ähnlich jenen der pigmentirten Quotidianparasiten (Taf. II, Fig. 35), von denen sie sich höchstens noch durch die ansehnlichere Pigmentmenge und durch die beträchtlichere Grösse der einzelnen Sporen unterscheiden. In solchen Fällen wird immer der sonstige Blutbefund maassgebend sein.

Der mikroskopische Befund einer einfachen Tertiana wird sich schematisch in folgender Weise gestalten:

1—12 Stunden nach dem Anfall: Kleinste unpigmentirte, lebhaft amöboid bewegliche, an den rothen Blutkörperchen haftende, oder schon zum Theil in dieselben eingetretene Formen.

12—24 Stunden nach dem Anfall: Etwas grössere, bis etwa ein Drittel des Blutkörperchens ausfüllende, feinste Pigmentstäubchen führende, noch lebhaft amöboide Formen. Die inficirten Blutkörperchen blass, vergrössert.

24—36 Stunden nach dem Anfall (24—12 Stunden vor dem folgenden Anfall): Die Körperchen füllen zwei Drittel bis vier Fünftel der blassen, vergrösserten Blutkörperchen aus, sie sind öfter

*) Bezüglich der Quartana findet sich bei Golgi[34]) die Angabe, dass er in einigen Fällen ausserhalb eines Anfalles Sporulationskörper gesehen hat; die Körpertemperatur erwies sich als erhöht, die Kranken hatten jedoch keine Empfindung davon.

von sehr unregelmässiger Gestalt, ändern dieselbe aber nur in langsamer Weise, hingegen sind die nun schon zahlreichen und gröberen Pigmentkörnchen in lebhafter Bewegung, welche die Parasiten selbst erschüttert.

36—48 Stunden nach dem Anfall (12—0 Stunden vor dem nächsten Anfall): Grosse runde Formen, welche nahezu den Durchmesser eines rothen Blutkörperchens haben, bei einem Theile das Pigment noch bewegt, bei dem anderen Theile schon ruhend. Beginnende und vollendete Sporulationen.

Zur Illustration des Parallelismus von Parasitencyclus und Fieberverlauf sei folgender Fall einer einfachen Tertiana mitgetheilt:

K., 20 Jahre alt, hatte am 21. August den ersten Anfall, weitere Anfälle am 23. und 25. desselben Monats, jedesmal um 11 Uhr Vormittags; der Verlauf der Anfälle ist vollkommen typisch: Frost, Hitze, Schweiss.

25. August, 5 Uhr p. m. Temperatur 40·5, der Schüttelfrost war um 11 Uhr a. m.

Blutbefund: 1. Ziemlich zahlreiche grosse Formen, welche die hypertrophischen und entfärbten Blutkörperchen nur zur Hälfte, die normal gebliebenen ganz ausfüllen.

2. Mehrere fertige Sporulationen in Traubenform; zahlreiche beginnende Sporulationen.

3. Einzelne ganz kleine, unpigmentirte amöboide Körperchen (jüngste Formen, welche aus den Sporen stammen, die zu Beginn des Anfalles, also gegen 11 Uhr a. m., entstanden sind, daher ein Alter von etwa sechs Stunden haben können).

26. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 36·0.

Blutbefund: 1. Zahlreiche pigmentirte amöboide Körper, welche ein Fünftel bis ein Viertel der rothen Blutkörperchen ausfüllen.

2. Einzelne grosse Formen mit starker Pigmentbewegung (sterile Formen vom Vortag).

5 Uhr p. m. Temperatur 36·3.

Blutbefund: 1. Zahlreiche pigmentirte, oft stark verzweigte, endoglobuläre Formen, welche die Blutkörperchen zu einem Viertel bis zur Hälfte ausfüllen.

2. Vereinzelte grosse hydropische Formen.

27. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 37·2.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche grosse Formen, welche die Blutkörperchen zur Hälfte oder ganz ausfüllen, viele der inficirten Blutkörperchen gebläht und entfärbt.

2. In einzelnen grossen Körpern das Pigment ruhend (beginnende Sporulation.)

Um 11 Uhr a. m. Temperatur 39·5. Schüttelfrost etc.

Aus dem angegebenen Schema lässt sich leicht das Schema für eine doppelte Tertiana construiren, bei welcher die Anfälle zu gleichen oder zu ungleichen Stunden des Tages erfolgen.

Zur Illustration dieser complicirteren Verhältnisse seien die Krankengeschichten zweier Fälle von Tertiana duplex sammt den mikroskopischen Befunden mitgetheilt.

F. W., 19 Jahre alt, Glasarbeiter, leidet seit 14 Tagen an Anfällen; dieselben kamen anfangs jeden zweiten Tag, später täglich. Gestern (11. August) kam der Anfall um 11 Uhr a. m., heute (am 12. August) um 3 Uhr p. m. Um 5 Uhr p. m. Temperatur 39·2, Milz deutlich tastbar, Gliederschmerz.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche pigmentirte Körper, welche die Blutkörperchen ganz ausfüllen.

2. Ebenso zahlreiche pigmentirte Parasiten in lebhafter amöboider Bewegung, welche die rothen Blutkörperchen zur Hälfte ausfüllen.

3. Zahlreiche freie pigmentirte Kugeln, in den Blutkörperchen öfter zerrissene Formen (Fieberformen, siehe weiter unten).

4. Sporulationskörper nicht gefunden.

13. August, $11^{1}/_{4}$ Uhr a. m. Beginn des Schüttelfrostes, Temperatur 38·2.

Blutbefund: 1. Massenhafte Sporulationskörper, zum Theile regelmässig, zum Theile unregelmässig angeordnet. Zahl der Sporen um 14 herum; in manchen Sporen der Nucleolus sichtbar.

2. Ziemlich zahlreiche amöboide, sehr wenig pigmentirte Körperchen, welche etwa ein Drittel der rothen Blutkörperchen ausfüllen.

3. Mehrere grosse Formen mit Flagellen (eine mit fünf Geisseln).

5 Uhr p. m. Temperatur 37·5. Starker Schweiss.

Blutbefund: Vereinzelte grosse Formen, zum Theil mit beweglichem Pigment, zum Theil wie coagulirt.

2. Zahlreiche lebhaft bewegte, wenig pigmentirte Formen, welche ein Drittel bis zwei Drittel der rothen Blutkörperchen ausfüllen.

3. Zahlreiche ganz kleine unpigmentirte, oder nur feinste Pünktchen führende, lebhaft amöboide Körper.

4. Sporulationsformen sind keine mehr zu sehen etc.

Es ist sofort ersichtlich, dass wir in diesem Falle einer doppelten Tertiana (i. e. falsche Quotidiana) zwei Parasitengenerationen vor uns hatten. In der letztnotirten Beobachtung finden sich anscheinend drei Generationen, es ist aber leicht einzusehen, dass in den unter 1. angeführten vereinzelten grossen Formen nur die Ueberreste jener Generation zu erblicken sind, welche den vor sechs Stunden erfolgten Anfall veranlasst hat. Die jungen Formen, welche aus den Sporen dieser Generation hervorgegangen sind, haben sich um diese Zeit schon als ganz kleine amöboide Körper präsentirt (Nr. 3).

J. M., 20 Jahre alt, leidet seit 1. August täglich an Anfällen: dieselben kommen Mittags und haben typischen Charakter; Frost, Hitze, Schweiss. Nicht sehr anämisch; Herpes labialis, die Milz überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger.

8. August, 11 Uhr a. m. Temperatur 36·8.

Blutbefund: 1. Kleine amöboide, lebhaft bewegliche, aber schon pigmentirte Körperchen.

2. Grosse, das Blutkörperchen drei Viertel oder ganz ausfüllende Parasiten mit lebhaft schwärmendem Pigment.

2 Uhr p. m. Temperatur 38·2. Heftiger Schüttelfrost.

$3^1/_4$ Uhr p. m. Temperatur 40·5.

Blutbefund: 1. Die grossen Körper in geringerer Anzahl als Früh, ein Theil derselben scheint zu sporuliren, auch fertige Sporulationskörper sind vorhanden.

2. Die kleinen halbentwickelten Körper in grosser Anzahl, lebhaft amöboid bewegt, dabei das Pigment stark schwärmend.

3. Einige kleine, noch unpigmentirte Körperchen (jüngste Generation aus dem heutigen Anfall).

4. Zahlreiche zerrissene Körper, sowohl frei als (spärlicher) endoglobulär (Fieberformen).

$^1/_2$6 Uhr p. m. Temperatur 40·1. Starker Schweiss.

Blutbefund: 1. Die beiden jüngeren Generationen in denselben Verhältnissen; einige der jüngst inficirten Blutkörperchen schon aufgebläht.

2. Die grossen Formen noch mehr vermindert, als vor zwei Stunden; einige kleine Sporulationskörper mit nur fünf Sporen.

9. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·5. Patient schwitzt noch stark.

Blutbefund: 1. Grosse endoglobuläre Formen; das Pigment wenig bewegt.

2. Kleine, schon durchaus pigmentirte, etwa ein Fünftel oder ein Sechstel der Blutkörperchen einnehmende, lebhaft bewegliche Parasiten.

Patient erhält nach 9 Uhr 0·6 Chininum bisulf.

$^3/_4$12 Uhr. Temperatur 37·0.

Blutbefund: 1. Grosse Formen in etwas vermehrter Anzahl, mit ruhendem oder bewegtem Pigment, die Blutkörperchen sind von ihnen ganz oder zu drei Viertel verzehrt.

2. Die kleinen amöboiden Formen weniger zahlreich als vor drei Stunden, ihre amöboide Beweglichkeit zum Theil sehr schwach, im Allgemeinen wesentlich schwächer als früher (Chininwirkung).

3. Ziemlich zahlreiche freie, abgerissene Kügelchen, auch endoglobuläre zerrissene Formen nicht selten (Chininwirkung).

Gegen 3 Uhr p. m. heftiger Schüttelfrost, welcher bis $^1/_2$4 Uhr p. m.

$^3/_4$4 Uhr p. m. Temperatur 40·6.

Blutbefund: 1. Einige entwickelte Sporulationskörper mit 13—14 Sporen; mehrere undeutliche Sporulationen (Chininsporen?)

2. Von den amöboiden jungen Formen sind auffallend viele zerrissen (Chinin und Fieberwirkung).

10. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·5. (Um 7 Uhr a. m. 0·6 Chinin.)

Blutbefund: 1. Einzelne erwachsene Formen mit ziemlich lebhafter Pigmentbewegung.

2. Jüngere Formen äusserst spärlich.

12 Uhr p. m. Anfall ausgeblieben.

Wie wir sehen, muss bei Beurtheilung des Blutbefundes nicht allein Golgi's Schema berücksichtigt werden, sondern es kommen nebenbei auch andere Momente, welche das Blutbild wesentlich bestimmen, in Betracht.

Zu diesen Momenten gehört in erster Linie der Umstand, dass wir es im Blute nie mit einer Generation von Parasiten im absoluten Sinne zu thun haben; wäre dieses der Fall, wären also sämmtliche Parasiten, welche wir im Allgemeinen einer Generation zuzählen, bis auf die Minute gleich alt, würden alle in demselben Momente sporuliren und als Individuen verschwinden, dann würde das Blutbild dem Schema vollkommen gerecht werden. In der Wirklichkeit stehen aber die Parasiten derselben Generation um eine, ja oft um sechs bis acht Stunden auseinander. Sie deshalb von einander zu trennen, wäre gar nicht möglich, weil für eine solche Trennung die nothwendigen Grenzen fehlen würden; die Trennung ist aber auch nicht nöthig, denn uns kommt es ja nur darauf an, alle jene Parasiten, welche einen Fieberparoxysmus auslösen, in eine Gruppe oder in eine Generation zu fassen, ob sie nun völlig gleichalterig sind, oder ob sie um einige Stunden von einander abweichen.

Die Thatsache, dass die Individuen einer »Generation« nicht in demselben Moment, sondern nacheinander, in sehr kurzen Intervallen sporuliren, hat offenbar die klinische Erscheinung zur Folge, dass auch der Fieberparoxysmus nicht einige Augenblicke, sondern mehrere Stunden, oft einen halben Tag lang dauert.
unzähligen Sporulationskörper, gleich einer Salve aus
schützen, in einem gegebenen Augenblick
Inhalt in die Blutbahn streuen, dann wäre h
wesentlich kürzerer, dafür ein um so hefti
Paroxysmus die Folge; so aber, wie es that

die Sporenausstreuung in der Art eines Schnellfeuers und sie unterhält den Fieberparoxysmus durch eine Reihe von Stunden.

Diese Verschiedenheit im Alter der Parasiten einer Generation ergibt natürlich eine, wenn auch nicht sehr bedeutende Verschiedenheit in ihrer Grösse, Form und sonstigen Beschaffenheit in einem gegebenen Moment, und es wäre gefehlt, sich durch diese geringen Differenzen irreleiten zu lassen.

Es ist ferner zu beachten, dass eine grosse Anzahl von Parasiten nicht die Reife erlangt, also nicht sporulirt; wir wissen nicht mit Bestimmtheit, woran das liegt, aber die Thatsache findet in der übrigen Thierwelt genug Analogien, um uns nicht besonders zu überraschen. Das Wahrscheinlichste ist, dass diese steril bleibenden Individuen im »Kampfe um das Dasein« untergehen, dass sie, concreter gesprochen, jenen Momenten unterliegen, welche die Widerstandskraft des menschlichen Organismus zur Bekämpfung der gefährlichen Eindringlinge bilden; davon wird in dem Abschnitte über Spontanheilung noch ausführlicher die Rede sein. Diese nicht sporulirenden Individuen erreichen die Grösse ihrer erfolgreicheren Genossen, und man sieht nicht selten auch solche, welche noch weit grösser geworden sind, und in denen das Spiel der schwärmenden Pigmentkörnchen ein ausserordentlich lebhaftes ist. Diese geblähten Formen hat schon Laveran für hydropische, in Degeneration begriffene Körper angesehen, und es scheint, dass es sich mit ihnen in der That so verhält. Man findet sie noch mehrere Stunden nach Schluss des Anfalls im Blute und auch noch an den fieberfreien Tagen der reinen Tertiana sind sie gar nicht selten zu sehen. Es ist klar, dass man diese sterilen überlebenden sphärischen Körper nicht als Zeugen gegen das Golgi'sche Gesetz anrufen kann.

Eine andere Reihe von Körpern, welche gleichfalls das Blutbild compliciren, wird durch die »Fieberformen« gebildet; es sind Trümmer von Parasiten, welche man häufig frei im Plasma, oft auch in den rothen Blutkörperchen findet. Sie sind meistens rund und hängen oft zu mehreren Exemplaren aneinander; die Verwechslung mit Sporulationskörpern ist nicht leicht möglich, weil sie regellos pigmentirt sind, und weil sie an Grösse verschieden sind (Taf. III, Fig. 33 u. 34).

[illegible] haben nun noch eine interessante Form zu besprechen, [illegible] der Krankengeschichte der Tertiana duplex als Befund [illegible]elführenden Körper.

[illegible] man diese Körper sehr häufig, beson- [illegible] kurz vor demselben, was, wie

schon erwähnt wurde, daher kommt, dass sich blos an erwachsenen Formen Geisselfäden bilden. Sie sind bald nach der Blutentnahme im Präparate zu sehen; manchmal vergehen nur eine bis zwei Minuten bis zu ihrem Erscheinen, so dass man versucht wäre, zu glauben, dass sie schon im circulirenden Blute vorhanden gewesen seien. Dies ist aber sicher nicht der Fall, denn in rasch getrockneten und nachher gefärbten Präparaten begegnet man ihnen nie. Die Bewegung der Geisselfäden ist anfangs eine sehr energische, und je nach den äusseren Umständen bleibt sie es auch kürzere oder längere Zeit; darauf nimmt die Energie der Bewegung an einzelnen oder an allen Geisseln ab und es tritt Stillstand ein, welcher aber noch häufig von einer Wiederaufnahme energischer Peitschbewegungen unterbrochen werden kann. Schliesslich erfolgt gänzliches Aufhören der Bewegung, und dann sieht man die Fäden zusammengeknäuelt an der Peripherie des nun auch vollständig ruhenden Körperchens liegen.

Der Austritt der, wie es scheint, sterilen grossen Formen des Tertianparasiten aus den rothen Blutkörperchen ist ein Vorgang, welchen man gleichfalls nicht selten beobachten kann, doch erfolgt derselbe mit einer solchen Raschheit und in so unerwarteter Weise, dass man von den Details nichts wahrnehmen kann.

Taf. II, Fig. 25 und 26, sind die zwei rasch aufeinanderfolgenden Stadien abgebildet; eine sichtliche Bewegung hat das Körperchen bei der Excapsulation nicht gezeigt, doch schien es, als würde sich das Körperchen aufblähen und dadurch das Blutkörperchen sprengen.

Es sei ferner noch erwähnt, dass jene Aufblähung und Entfärbung der von den Tertianparasiten inficirten rothen Blutkörperchen zwar sehr häufig, jedoch durchaus nicht immer zu beobachten ist; auf Taf. I kommen diese verschiedenen Verhältnisse zum Ausdruck. Bastianelli und Bignami[118]) beobachteten bei der Tertiana manchmal auch geschrumpfte, messingfarbige Blutkörperchen (globuli rossi ottonati), wie sie bei den Quotidianparasiten oft in grosser Menge zu sehen sind. Ich habe bei Tertiana, von welcher ich eine grosse Anzahl zu untersuchen Gelegenheit hatte, diese »Messingkörperchen« nie wahrgenommen, sie scheinen also für alle Fälle einen Ausnahmsbefund zu bilden.

Ebensowenig kann ich eine andere, in derselben Arbeit von Bastianelli und Bignami mitgetheilte Beobachtung bezüglich der Sporulationskörper bei Tertiana anteponens bestätigen.

Die beiden genannten Herren theilen nämlich mit, dass sie bei der anteponirenden Tertiana häufig frühzeitige Sporulationen

mit fünf bis zehn Sporen (wie sie vorhin schon beschrieben worden sind) gesehen haben.

Wenn wir Golgi's Gesetz dieser nicht selten vorkommenden Varietät der Tertiana anpassen wollen, so müssen wir annehmen, dass die Tertianparasiten unter gewissen, für ihre Entwicklung besonders günstigen Umständen um einige Stunden früher, als dies bei ihnen für gewöhnlich der Fall ist, die Reife erlangen, oder dass sie vielleicht von vorneherein mit mehr Lebensenergie in den befallenen Organismus gerathen und sich dort rascher als in 48 Stunden vermehren. In den Fällen von anteponirender Tertiana, welche ich untersucht habe, fand ich, was die Sporenzahl und die Grösse der Sporulationskörper betrifft, keinen Unterschied gegen die gewöhnliche Tertiana, womit ich jedoch die Beobachtung von Bastianelli und Bignami durchaus nicht im Werthe herabsetzen will; ich glaube vielmehr, dass dieselbe beachtenswerth und weiterer Nachforschung würdig ist.

Ueber Beobachtungen bei der viel selteneren Tertiana postponens liegen, so viel mir bekannt ist, bisher keine Mittheilungen vor.

Die genaueren Structurverhältnisse bei der Entwicklung des Tertianparasiten geben die Bilder auf Taf. III, Fig. A., wieder.

Der junge, eben in das Blutkörperchen eingedrungene Parasit zeigt einen grossen chromatinlosen, bläschenförmigen Kern, welcher auf einer Seite eine dünne Schichte von gefärbtem, pigmentlosem Plasma trägt, während der andere Pol den tiefdunkel tingirten runden oder eckigen Nucleolus, der in diesem Stadium stets an die Kernmembran geheftet ist und oft über dieselbe hinausragt, enthält. Mit dem Wachsthum des Parasiten entwickeln sich die drei genannten Bestandtheile in annähernd gleichmässiger Proportion. Das Cytoplasma beginnt nach und nach zwei von einander unterscheidbare Schichten zu bilden, eine äussere, welche viel und grobes Pigment enthält, und eine innere, dem Kern anliegende, nicht oder nur schwach pigmentirte, die sich auch etwas heller färbt als die äussere Schichte. Diese beiden Schichten glaube ich als Ekto- und Endoplasma ansehen zu können. Namentlich das Endoplasma zeigt in späterer Entwicklung häufig eine oder mehrere kleine Vacuolen.

Der anfangs chromatinlose Kern beginnt namentlich in der Gegend des Nucleolus zart gefärbte Balkennetze oder feine Punkte zu zeigen, die aber keine Regelmässigkeit darbieten. Der Nucleolus wächst an und bleibt meistens an die Kernmembran geheftet stehen, seltener entfernt er sich von derselben, um sich dem Kerncentrum zu nähern; im

letzteren Falle sieht man ihn manchmal durch Chromatinfäden mit der Kernmembran in Verbindung stehen.

Mit der Vergrösserung des Nucleolus nimmt seine Färbbarkeit merklich ab, und man sieht nun in ihm tiefdunkle, punktartige, scharf ausgeprägte Einlagerungen auftauchen, welche nur mit den besten Systemen wahrzunehmen sind; was die Bedeutung dieser drei bis sieben symmetrisch gruppirten Punkte ist, vermag ich nicht zu entscheiden (Fig. 8, 15, 16). Während diese Punkte auftreten, erscheinen im Centrum des Nucleolus oft eine oder mehrere Vacuolen, wodurch er ein wabenartiges Aussehen erhalten kann.

Das weitere Schicksal des Nucleolus muss ich als fraglich bezeichnen; eine Theilung, wie sie Grassi und Feletti für den Quartanparasiten als die Regel beschreiben, habe ich hier nicht beobachten können. Am ehesten bin ich geneigt anzunehmen, dass er aus dem Kern austritt und mit dem Cytoplasma verschmilzt (Fig. 5—18). Das Eine scheint mir sicher, dass der Nucleolus als solcher verschwindet.

Damit tritt der Parasit in ein neues Stadium ein, welches als Vorbereitung zur Sporulation aufzufassen ist. Nebst dem Fehlen des Nucleolus charakterisirt es sich durch einen reicheren Chromatingehalt des Nucleus. Mit der Zunahme des Chromatin im Kern (Fig. 19, 20) gewinnt der Parasit ein von den früheren Stadien abweichendes Aussehen. Anstatt des ungefärbten oder nur streifig gezeichneten Kerns sieht man einen beinahe gleichmässig blau-violett gefärbten Körper vor sich, welcher sich nunmehr von dem Cytoplasma nur noch darin unterscheidet, dass er kein Pigment enthält; bald verschwindet auch die scharfe Marke der Kernmembran, und wenn das geschehen ist, dann kann man von einem Kern nicht mehr sprechen. Die, wenn auch unscharfe Abgrenzung in eine pigmenthaltige und eine pigmentlose Hälfte bleibt jedoch meistens noch eine Zeit lang bestehen, und um diese beiden nicht blos morphologisch, sondern auch biologisch verschiedenen Theile zu unterscheiden, bezeichne ich sie als »Kernhälfte« und »Plasmahälfte« (Fig. 21 u. 22) des zur Sporulation schreitenden Körpers. In der Kernhälfte zeigen sich nämlich die ersten Anfänge des Sporulationsvorganges, indem in ihr nicht scharf umschriebene, dunkler gefärbte Ballen entstehen (Fig. 23); es sind die Nucleoli der neuen Sporen. Die Kerne selbst sind in diesem Stadium noch nicht gebildet, denn die Trennung der um die Nucleolen lagerndern Substanz in eine periphere gefärbte (Plasma) und in eine centrale ungefärbte (Kern)

Hälfte erfolgt erst später. Mit dem Eintreten dieser Trennung ist die Sporenbildung vollendet (Fig. 24, 25).

Man kann in dem 48stündigen Lebenslauf des Tertianparasiten zwei Epochen unterscheiden: die erste, vegetative, und die zweite, productive; das Verschwinden des Nucleolus bildet den Zeitpunkt, in welchem die zweite Epoche die erste ablöst*).

Wie schon in einem früheren Abschnitt erwähnt wurde, glaubt Romanowsky[48]) für den Parasiten eine karyokinetische Theilungsart annehmen zu sollen; als Beleg dafür dient ihm ein seiner Publication beigegebenes Bild, welches gleichwohl nicht als ausreichend betrachtet werden kann. Zwei Nucleolen kommen bei den verschiedensten Formen der Malariaparasiten, wie überhaupt bei den Sporozoën, gar nicht selten vor, ohne dass man berechtigt wäre, sie auf Karyokinese zu beziehen. Uebrigens gibt Romanowsky selbst zu, nicht alle Stadien dieses Processes constatirt zu haben.

Grassi und Feletti[86]) stimmen mit mir in der Auffassung der kernlos angetroffenen Körper (Taf. III, Fig. 21 u. 22) nicht überein, indem sie, ebenso wie Romanowsky, dieselben für abgestorben ansehen. Ich kann mich dieser Ansicht aus verschiedenen Gründen auch heute nicht anschliessen.

Zunächst findet man diese Körper vor und während des Anfalls in einer beträchtlichen Anzahl vor, ohne dass vorher Chinin verabreicht worden wäre; obwohl ich nun selbst die deletäre Wirkung des Fieberanfalls auf die Parasiten hervorgehoben habe (zerrissene Formen), so kann ich derselben dennoch nicht eine so weitgehende Wirkung zuerkennen, welche nothwendig wäre, um einen so grossen Theil der Parasiten zu tödten. Ein noch grösseres Gewicht lege ich auf den Umstand, dass das Untergehen des Kernes vor der Vermehrung sowohl bei den Gregariniden als bei den Coccidien eine sehr häufig beobachtete Thatsache ist. Nachdem diese Körper sich, sei es nach vorhergegangener Conjugation oder ohne dieselbe, encystirt haben, pflegt der Schwund des Nucleolus und des Nucleus das erste Zeichen der bevorstehenden Vermehrung zu geben. So lange diese, wenigstens für unsere Untersuchungsmethoden kernlos scheinenden Körper von den Zoologen nicht als abgestorbene, sondern als lebende Individuen betrachtet werden, so lange sehe ich mich nicht veranlasst, von meiner Darstellung dieses Vorganges bei den Malariaparasiten abzugehen.

---

*) Die Darstellung der Structurverhältnisse ist meiner Publication [49]) entnommen.

Schliesslich sei noch einmal hervorgehoben, dass durch den Tertianparasiten auch ein irreguläres, continuirliches oder subcontinuirliches Fieber verschuldet werden kann, in dem Falle nämlich, wenn mehrere unregelmässig vertheilte Generationen desselben im Blute anwesend sind.

Häufiger sind es aber die Mischinfectionen des Tertianparasiten mit den anderen Formen, welche diese Fiebertypen zur Folge haben, wovon später noch die Rede sein wird.

II. Malariaparasiten mit Sporulation und Syzygienbildung.

In diese Gruppe gehören die kleinen Parasiten, deren Studium Marchiafava und Celli zu verdanken ist. Biologisch unterscheiden sie sich von den Parasiten der ersten Gruppe dadurch, dass, während jene nur die directe Sporulation eingehen, diese sowohl direct sporuliren (»erster Cyclus« von Canalis), als auch Halbmonde (Syzygien) bilden können, welche sich ihrerseits wahrscheinlich gleichfalls, und zwar auf dem Wege der queren Segmentirung vermehren. (Canalis, der den Halbmonden eine Sporulation zuschreibt, bezeichnet ihre Bildung und Segmentirung als »zweiten Cyclus«.)

Klinisch haben die hierhergehörigen Parasiten die Bedeutung, dass sie jene Fieber verursachen, welche hartnäckig recidiviren, eine schwer heilbare Anämie hinterlassen und zu perniciösen Erscheinungen Anlass geben.

Die Anfälle haben oft nicht den solennen Charakter, wie die Paroxysmen der leichteren Wechselfieber, namentlich fehlen die Schüttelfröste häufig. Die Patienten machen beinahe durchwegs einen schwerkranken Eindruck, sie klagen hauptsächlich über Abgeschlagenheit, Gliederschmerz, Kopfweh, Appetitlosigkeit.

In den leichteren Fällen ist ein deutlicher Typus zu erkennen, derselbe kann quotidian oder tertian sein — quartaner kommt nicht vor —, meistens ist der Typus aber verwischt und schwer zu analysiren, es handelt sich dann um Infection durch mehrere Generationen, was bei diesen Parasiten mit rascher Evolution zu continuirlichen, remittirenden etc. Fiebern Anlass gibt.

Die Sporulationen erfolgen, wie Marchiafava und Celli gezeigt haben, beinahe ausschliesslich in den inneren Organen; der Grund dafür ist bis heute vollständig unbekannt.

Die Recidive stellen sich acht bis vierzehn Tage nach dem vorhergehenden Paroxysmencyclus ein; Golgi[91]) zieht es vor, diese nach-

folgenden Fieber nicht als Rückfall, sondern als den Ausdruck eines langintervallären Typus zu betrachten, und das mit Recht, denn es handelt sich hier nicht um eine Neuinfection, sondern um ein Auflodern des Fiebers, welches von der uns in seinen Details noch nicht bekannten Evolution der halbmondförmigen Körper herrührt. Es ist wahrscheinlich, dass diese Evolution mit ähnlicher Regelmässigkeit vor sich geht, wie wir dies bei den anderen Parasitencyclen zu sehen Gelegenheit haben.

a) Der pigmentirte Quotidianparasit.

Es war schon mehrmals die Rede davon, dass wir Marchiafava und Celli werthvolle Aufschlüsse über das Verhalten der kleinen, den perniciösen Fiebern zukommenden Parasiten verdanken. Die Eintheilung derselben in pigmentirte und pigmentlose ist zwar nicht im Sinne der römischen Forscher, denn sie haben sich bisher stets dahin geäussert, dass es nur an der Lebensdauer der kleinen Parasiten liege, ob sie Zeit finden Pigment zu bilden oder nicht, dass zwischen ihnen also keine Artverschiedenheit, sondern blos eine Verschiedenheit in der vegetativen Lebensdauer vorhanden sei. Dennoch glaube ich die von Grassi und Feletti vorgeschlagene Trennung in zwei Arten acceptiren zu sollen, und zwar hauptsächlich aus dem Grunde, weil es Grassi, wie schon bemerkt war, gelungen ist, bei Vögeln einen stets pigmentlosen Parasiten aufzufinden, und weil ferner auch die schwach pigmentirten Parasiten bei gewissen Vögeln gleichfalls als wohlcharakterisirte Arten erkannt worden sind. Aehnliche beweisende Experimente mittelst Uebertragungen auf den Menschen, wie wir sie bei Quartana und Tertiana erörtert haben, liegen bisher von diesen beiden Parasitenarten nicht vor. Experimente würden hier aus dem Grunde weniger klare Resultate liefern als bei den leichten Typen, weil Mischinfectionen von den pigmentirten und unpigmentirten Quotidianparasiten sehr häufig sind, wobei noch meistens der Umstand störend mitwirkt, dass die pigmentirten Formen im peripheren Blute fehlen können, während sie in den inneren Organen vorhanden sind.

Der pigmentirte Quotidianparasit beschreibt seinen Entwicklungsgang in 24 Stunden (Taf. II, Fig. C.); er beginnt sein Dasein, wie alle übrigen Arten, als kleinstes pigmentloses Körperchen, welches, nachdem es dem Sporulationskörper entschlüpft ist, eine kurze Zeit im Plasma lebt und sich dann einem rothen Blutkörperchen anheftet. Namentlich bei diesen kleinen Parasitenformen sieht man es mittelst des von mir beschriebenen Vorganges (Oeffnung des Abbé und schiefe Beleuchtung

mit dem Hohlspiegel) sehr deutlich, dass Laveran, wenigstens für die kleinen Formen, Recht hatte anzunehmen, dass sie dem Blutkörperchen blos eingedrückt und nicht in demselben eingeschlossen seien.

Diese kleinen Körperchen des Quotidianparasiten sind lebhaft amöboid beweglich, wodurch sie sich noch am ehesten die Aufmerksamkeit des Beobachters zuziehen; im Uebrigen sind sie (so lange sie nicht in den ringförmigen Ruhezustand übergehen) optisch der Substanz des rothen Blutkörperchens, dem sie anhaften, so ähnlich, dass sie für den Ungeübten leicht zu übersehen sind. Ihr Contour ist sehr zart, ihre Farbe ein wenig blasser als jene des Blutkörperchens. Die Bewegungen eines Theiles der Körperchen halten unter dem Mikroskop bei Zimmertemperatur noch eine geraume Weile, eine Stunde und auch darüber, lebhaft an, während ein grösserer Theil bald nach der Blutentnahme (wahrscheinlich auch schon im circulirenden Blute) zur Ruhe kommt. In der Ruhe bilden die Körper ganz charakteristische Ringelchen von weisslicher Farbe und röthlichem Centrum, und fallen dadurch dem Beobachter sofort auf; öfter hat der Ring an einer Stelle eine kleine Ausbuchtung, in welchem Falle man ihn sehr passend mit einem Siegelring verglichen hat. Der Reif enthält nicht selten ein oder mehrere Körnchen von hämoglobinfärbiger Substanz, welche er dem Blutkörperchen entzogen hat.

Man sieht nicht selten, auf welche Art diese Ringe zu Stande kommen; wenn man ein amöboid bewegliches, homogen aussehendes Körperchen einstellt und längere Zeit hindurch betrachtet, so bekommt es, nachdem es ruhig und rundlich geworden ist, mit einemmale in der Mitte einen dunkleren Fleck, was zweifellos dadurch entsteht, dass sich das Plasma daselbst verdünnt, und dass die Substanz des rothen Blutkörperchens durchzuschimmern beginnt; die Verdünnung des Parasiten im Centrum kann bis zur Durchlöcherung gehen und damit ist der Ring fertig.

Betrachtet man einen solchen Ring bei offenem Abbé und seitlicher Hohlspiegelbeleuchtung, dann sieht man genau, dass er in der Oberfläche des Blutkörperchens eine tiefe und scharfe Rinne darstellt, und dass im Centrum die Blutkörperchensubstanz gleichsam wie ein Finger in dem Reif steckt. Aus der Ringform kann der Parasit wieder in die amöboide zurückkehren; das Spiel wiederholt sich oft mehrmals unter den Augen des Beobachters*) (Taf. II, Fig. 45—47).

---

*) Marchiafava und Celli, welche zuerst die Ringelchen beschrieben haben, deuteten sie anfangs als Körper mit Vacuolen, dann als biconcave Kör-

Der junge amöboide Parasit setzt äusserst feine Pigmentstäubchen, welche oft nur röthlich sind, an; diese sind vollständig an der Peripherie des Körperchens zu sehen, wo sie meistens geringe Bewegung zeigen. Wenn der Parasit etwa ein Drittel des rothen Blutkörperchens ersetzt hat, sammelt sich das Pigment in die Mitte oder an den Rand, wobei die amöboiden Bewegungen des Parasiten aufhören. Nach der Concentrirung backt das Pigment zu einem dunkeln ruhenden Klumpen zusammen, und es erfolgt noch innerhalb des inficirten Blutkörperchens der Zerfall des Parasiten in eine geringe Anzahl von kleinsten Sporen (Taf. II, Fig. 35; Taf. IV, Fig. 67).

Wie Marchiafava und Celli es an leichteren Fällen der Sommerfieber mit intermittirendem, quotidianem Typus nachweisen konnten, fällt auch bei diesen Fiebern die Pigmentconcentrirung und die Sporulation mit dem Fieberparoxysmus zusammen. Dieselben Autoren waren es auch, welche die Sporulationskörper dieser Parasiten entdeckt und den wichtigen Umstand hervorgehoben haben, dass die Sporulation nicht im peripheren Blute, sondern in den inneren Organen vor sich geht, so dass man während des Anfalls, selbst bei schwerer Infection, im Fingerblute keine oder nur sehr spärliche Segmentationskörper findet, während sie im Milzblute in grösserer Menge zu sehen sind.

Die rothen Blutkörperchen erleiden durch die Infection öfter eine Schrumpfung, wobei sie eine Farbe wie altes Messing besitzen. Marchiafava und Celli nehmen an, dass die in »Messingkörperchen« eingeschlossenen Parasiten degenerirt seien; auf Grund von Structurfärbungen kann ich dem nicht beipflichten, denn man findet in diesen Parasiten den Nucleolus tief tingirt (Taf. IV, Fig. 13, 14). Ferner können die inficirten und zum Theil geschrumpften Blutkörperchen den Farbstoff auch ganz verlieren, und in diesem Falle bilden sie äusserst zarte, schleierartig gefaltete Körperchen, in deren Innerem der Parasit liegt. Die »Messingkörperchen« dürften von dem Ungeübten leicht mit der »Morgensternform« verwechselt werden; man halte sich daran, dass an dem Messingkörperchen stets der Parasit zu sehen ist, welcher hier meistens die Form eines hellen

---

perchen, durch deren dünnes Centrum das Blutkörperchen durchschimmert; später vermutheten sie, dass das Centrum Blutfarbstoff annehme und daher die rothe Farbe habe. Wie die beiden genannten Autoren diese Vorgänge mit dem von ihnen so stark festgehaltenen endoglobulären Leben der »Plasmodien« vereinigen, haben sie nicht klargelegt.

ıgelchens hat und auf das Messingkörperchen als untrügliche Marke prägt ist.

Nach mehrtägigem Bestand der Krankheit treten neben den isher geschilderten Körpern jene Gebilde auf, welche in die Reihe ıer Halbmonde gehören. Diese Körper sind: 1. die typischen halbmondförmigen Körper; 2. spindelförmige, an den Enden zugespitzte (cigarrenförmige) Körper; 3. Sphären.

Eine detaillirte Schilderung der Morphologie dieser Körper, sowie die Darstellung der divergirenden Meinungen, welche sich an sie bezüglich ihrer Entstehungsart und ihrer Bedeutung knüpfen, ist in dem zweiten Abschnitte gegeben worden.

Zur Erläuterung des Zusammenhanges zwischen dem klinischen und dem mikroskopischen Verhalten der hierher gehörigen Fälle sei eine Krankengeschichte als Beispiel angeführt.

K. St. leidet seit einer Woche täglich an Fieberanfällen; dieselben bestehen nur in Hitze und kommen gegen 4 Uhr Nachmittags. Patient ist sehr schwach, er kann nicht gehen und musste in das Spital getragen werden. Hochgradige Blässe, typhöser Habitus. Die Zähne trocken, die Papillen der Zungenspitze geschwellt, die hintere Hälfte der Zunge dick grau belegt. Die Milz deutlich palpabel. Puls 110, dicrot, Spannung in der Norm. Täglich zwei bis drei dünnflüssige Stühle.

4. August 1892, 5 Uhr p. m. Temperatur 38·0.

Blutbefund: 1. Wenige kleine, amöboide Körperchen, alle pigmentlos.

2. Sehr viele melanifere Leukocyten.

5. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 37·0.

Blutbefund: 1. Sehr spärliche, mittelgrosse, ein Viertel bis ein Dritte' der Blutkörperchen ausfüllende Körperchen mit einem Pigmentklümpchen.

2. Einzelne Messingkörperchen. Keine melaniferen Leukocyten.

4 Uhr p. m. Temperatur 38·2.

Blutbefund: 1. Ganz vereinzelte kleine, pigmentirte Körperchen.

2. Ein Halbmond mit concentrirtem Pigment.

6 Uhr p. m. 0·66 Chinin.

6. August, 7 Uhr a. m. 0·66 Chinin.

10 Uhr a. m. Temperatur 36·5.

Patient sehr hinfällig, Zunge trocken, braun.

Blutbefund: 1. Einzelne Halbmonde.

2. Mässig zahlreiche, melanifere Leukocyten.

4 Uhr p. m. Temperatur 35·4. Allgemeinzustand wie Früh.

Von da ab erfolgte kein Anfall mehr und der anfangs bedrohlic stand ging bald in Besserung über.

Zu bemerken ist in diesem Falle das auffallende Missverhältniss zwischen der geringen Anzahl der Parasiten, der geringen Temperatursteigerung und der Schwere der sonstigen Symptome.

Die Halbmonde sind an dem achten Krankheitstage erschienen.

Die von den Quotidianparasiten erzeugten Fieber, und dies gilt ebenso von den unpigmentirten als von den pigmentirten Parasiten, zeichnen sich durch die Schwere der Symptome aus. Typhösen Habitus, hochgradige Blässe, Diarrhöen, heftigen Gliederschmerz, Empfindlichkeit der Knochen, finden wir bei ihnen sehr häufig. Sie charakterisiren sich ferner noch durch die Kachexie, welche den Fieberzeiten folgt, und durch die Häufigkeit der Recidive.

Wie schon erwähnt wurde, treten mit grosser Regelmässigkeit bald nach Beginn der Krankheit im Blute die Halbmonde und die zu ihnen gehörigen Körper auf, und diese erhalten sich darin, manchmal in Gesellschaft von einzelnen amöboiden Körperchen, auch während der fieberfreien Zeiten. Wenn man im Blute eines Kranken diese Körper sieht, dann kann man mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass bei demselben vor kurzer Zeit Fieberanfälle bestanden haben. So lange Halbmonde und ihre Sphären den ausschliesslichen Blutbefund bilden, pflegt in der Regel kein Fieber vorhanden zu sein, ja die römische Schule hält an dem Satze fest, dass diese Körper überhaupt kein Fieber erzeugen können, sondern dass jedesmal, wenn Fieberparoxysmen erfolgen, neben den Halbmonden endoglobuläre, amöboide Körperchen im Blute auftauchen, denen das Fieber zuzuschreiben sei. Marchiafava und Celli haben Fälle gesehen mit sehr vielen Halbmonden im Blute, ohne dass die Patienten gefiebert hätten; ähnliche Beobachtungen haben andere Forscher gemacht und auch meine Erfahrungen stimmen mit dieser Angabe für die grosse Mehrzahl der Fälle überein, jedoch muss ich bemerken, dass mir dennoch mehrere Fälle mit, wenn auch mässigen Fieberparoxysmen vorgekommen sind, bei denen ich mich vergebens bemüht habe, neben den Halbmonden amöboide Körperchen aufzufinden. Es wäre immerhin noch denkbar, dass dieselben nicht im peripheren Blute, sondern blos in den Gefässen der inneren Organe vorhanden gewesen sind, und ich halte diese Annahme sogar für sehr wahrscheinlich, vom Standpunkte der Klinik dürfen jedoch diese Fälle nicht übergangen werden, und ich werde mir daher erlauben unter den folgenden Krankengeschichten auch einige dieser Kategorie mitzutheilen. Die Regel ist aber, dass zur Zeit des alleinigen Vorhandenseins von

Halbmondkörpern das Fieber vollständig fehlt; die Patienten befinden sich dabei oft in einem mehr oder weniger kachektischen Zustande; der verminderte Hämoglobingehalt, damit auch die herabgesetzte Zahl der Blutkörperchen hebt sich langsam oder gar nicht und sinkt zuweilen, obwohl jedes Fieber fehlt, noch tiefer herab.

Nach Verlauf von zwei bis drei Wochen können abermals Fieberzeiten kommen, welche von einer Invasion von jungen amöboiden Körperchen begleitet sind.

Dass diese Fieber thatsächlich keine Recidive, sondern, wie Golgi es auffasst, langintervalläre Cyclen sind, beweist uns die Thatsache, dass die Paroxysmen im Spital oder an sonstigen malariafreien Orten ebenso wiederkehren, als an Malariaorten. Es ist nun die Frage, in welchen Körpern wir im Organismus die für einige Zeit latenten Ansteckungsquellen zu suchen haben?

Das Nächstliegende ist, die Halbmonde für die Recidive verantwortlich zu machen, und diese Ansicht hat in der That viel Wahrscheinlichkeit für sich.

Um diese Wahrscheinlichkeit zur Gewissheit zu erheben, wäre es nothwendig zu beweisen, dass aus den Halbmonden oder aus den Sphären ihrer Reihe Sporen entstehen, welche in weiterer Entwicklung die amöboiden Körperchen liefern.

Wie schon früher öfter erwähnt war, hat Canalis an mehreren Sphären Sporenbildung zu sehen geglaubt, leider hat er nicht durch Kernfärbung den sicheren Nachweis dafür erbracht, dass die von ihm dafür gehaltenen Körper thatsächlich Sporen gewesen sind, und seine Angaben sind daher mit Recht angezweifelt worden.

Auch die frühere Ansicht von Celli und Guarnieri, dass die bekannten »Knospen« an den sphärischen Körpern Fortpflanzungskörper seien, ist an der Kernlosigkeit dieser Gebilde gescheitert. In der letzten Zeit wollen Grassi und Feletti[86]) in dem Milzblute sporenbildende Sphären (der Halbmonde) gefunden haben; die Abbildungen, welche sie von den Körpern geben, lassen aber Bedenken an der Richtigkeit der Deutung zu, so dass wir die Sporulation der Halbmondkörper auch heute noch nicht als sicher erwiesen ansehen können.

Hingegen konnte ich aus meinen Präparaten die Ueberzeugung gewinnen, dass die von Grassi und Feletti zuerst angekündigte Segmentation der Halbmonde in der That unzweideutig vorkommt (Taf. III, Fig. 52), und es ist wahrscheinlich, dass diese Segmentirung,

bei welcher die einzelnen Schenkel ein fein granulirtes Aussehen haben, mit der Fortpflanzung in Beziehung steht.

Man findet auch nicht selten Halbmonde, denen ein Stück fehlt, wie in Taf. III, Fig. 40; wahrscheinlich sind dies gleichfalls segmentirte Körper.

Golgi[91]) äusserte einmal die Meinung, dass an dem Rande der Halbmonde sich Sporen bilden, welche durch Platzen der Halbmonde ausgestreut werden; diese Vorstellung würde mit der Segmentirung übereinstimmen. Gegenüber diesen Bemühungen die weitere Entwicklung der Halbmonde kennen zu lernen, bewahren Bignami, Bastianelli, Celli und Marchiafava eine entgegengesetzte Haltung, indem sie die Halbmonde für Degenerationsformen ansehen, welche überhaupt keiner weiteren Entwicklung fähig sind, sondern welche nach vorangegangener Vacuolisirung dem Zerfall anheimfallen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass es auch degenerirte Halbmonde gibt (Taf. IV, Fig. 55, 56), in denen tropfenartige Bildungen zu sehen sind, welche man für Sporen halten könnte, wenn sie nicht unter den Augen des Beobachters ihre Form verändern würden, aber daraus lässt sich noch nicht jener weitgehende Schluss ziehen, welchen die obengenannten Herren deduciren wollen.

Meine Ansicht über die Bedeutung der fraglichen Körper als Syzygien habe ich schon in dem dritten Abschnitte auseinandergesetzt und verweise hier auf die betreffenden Erörterungen.

Die Angaben über das numerische Verhalten der Halbmonde in den fieberfreien Intervallen und im Laufe der Recidive sind nicht ganz übereinstimmend; während die Einen eine Abnahme beobachtet haben, geben Andere an, eine Zunahme oder ein Gleichbleiben constatirt zu haben. Ich habe diesbezüglich keine auffallenden oder wenigstens keine gesetzmässigen Unterschiede gesehen; es kommt vor, dass man an einem Tage nur vereinzelte, den nächsten Tag zahlreiche Körper dieser Ordnung findet, ohne dass sich mit dem Kranken irgend etwas ereignet hätte. Auch die von mehreren Autoren aufgestellte Behauptung, dass die Halbmonde zur Zeit der Recidive häufiger in flagellirte Sphären übergehen als in der fieberfreien Zeit, habe ich nicht überzeugend bestätigt gefunden.

Im gefärbten Präparate stellt sich der junge Quotidianparasit ebenso dar, wie die Jugendformen der Tertian- und Quartanparasiten; er besitzt, ebenso wie diese, Nucleus, Nucleolus und Plasma. Auch in den Sporulationskörpern zeigen die neuen Sporen vollständige Structur-

bilder. Vor der Sporulation scheint auch hier, wie bei der Tertiana, der Kern und der Nucleolus zu verschwinden.

Die Malariainfectionen, welche von dem pigmentirten Quotidianparasiten herrühren, tragen oft den Charakter der Perniciosität. In Folge der grösseren Klebrigkeit der Parasiten kann es, eine ansehnliche Menge derselben vorausgesetzt, zu Verstopfungen kleiner Gefässe kommen. Geschieht dies, wie es in der That auch der Fall ist, vorzugsweise in den Gehirncapillaren, dann entsteht das Bild der sehr häufig tödtlich endenden Malaria perniciosa comatosa. Auf Taf. IV, Fig. 67, ist eine Gehirncapillare abgebildet, welche erfüllt ist von inficirten Blutkörperchen; die Parasiten gehören der Art an, welche wir soeben besprochen haben, und zwar befinden sich alle im Vorstadium der Sporenbildung, was man an der Concentrirung des Pigmentes erkennt. Das Präparat, welches von einem an Perniciosa comatosa verstorbenen Individuum herrührt, verdanke ich der Güte des Herrn Professor Celli.

b) Der unpigmentirte Quotidianparasit.

Das Vorkommen eines Malariaparasiten, welcher kein Pigment bildet und also vollständig unpigmentirt sporulirt, ist von Marchiafava und Celli constatirt worden; dieser Befund bildet eine der schönsten Errungenschaften der beiden auf dem Gebiete der Malariaätiologie unermüdlich und erfolgreich thätigen Forscher.

Die Pigmentlosigkeit ausgenommen, gleicht dieser Parasit dem pigmentirten Quotidianparasiten so vollständig, dass wir von einer separaten ausführlichen Schilderung desselben absehen können. Er zeigt im Jugendzustande dieselbe amöboide Beweglichkeit wie der andere, und vollendet seinen Lebenslauf in einem ähnlichen Zeitraume, oder vielleicht etwas rascher, aus welchem Umstande Marchiafava und Celli den Pigmentmangel herleiten.

Die Sporulation erfolgt nur in den inneren Organen, und eine Infection muss schon besonders schwer sein, damit die Sporulationskörper auch in das periphere Blut gelangen. So berichten Marchiafava und Celli[71]) von einem Fall von Perniciosa comatosa, in welchem auch das periphere Blut massenhaft Sporulationen enthielt.

Auf Taf. IV, Fig. 66, ist eine Gehirncapillare mit den Sporulationen der unpigmentirten Parasiten abgebildet; Fig. 65 stellt eine Gehirncapillare im Querschnitt vor; man sieht hier deutlich, dass die inficirten Blutkörperchen der Gefässwand anliegen und auf diese Weise das Lumen des Gefässes verengen. Diese Präparate stammen von einem

Fall von Perniciosa comatosa her; ich verdanke auch sie der gütigen Ueberlassung des Herrn Professor Celli.

Hier, ebenso wie bei dem pigmentirten Quotidianparasiten, entwickeln sich Halbmonde, und dadurch kommen auch bei diesen Fällen nach Verlauf mehrerer Tage pigmentirte Elemente — denn die Halbmonde sind ausnahmslos pigmentirt — in Betracht. Erliegt jedoch der Kranke, ehe die Halbmonde zu Stande gekommen sind, der Infection, dann hat man es mit einer vollständig pigmentlosen Malaria zu thun. In der That haben Marchiafava und Celli solche Fälle beobachtet.

Es ist nothwendig zu wissen, dass Antolisei und Angelini[320]) in der Milz, im Gehirn und im Knochenmark öfter pigmentirte Körperchen gefunden haben in Fällen, in deren Fingerblut ausschliesslich unpigmentirte Parasiten gesehen worden sind. Man darf also aus dem Betrachten des Fingerblutes allein nicht mit absoluter Sicherheit das Vorhandensein von pigmentirten Körperchen ausschliessen, denn diese können sich immerhin noch in den inneren Organen aufhalten. Mit diesem Vorbehalt — ich unternahm keine Milzpunction — theile ich hier die Krankengeschichte von einem hierher gehörigen Fall mit.

D. J., 19 Jahre alt, Holzknecht, soll seit acht Tagen fortwährend fiebern; Fröste sind nicht vorgekommen. Arger Kopfschmerz, Gliederreissen, seit acht Tagen obstipirt.

12. August 1892, 10 Uhr a. m. Temperatur 39·5. Patient liegt schwer darnieder, er stöhnt. Zunge trocken, rissig. Milz eben tastbar.

Blutbefund: Zahlreiche kleine amöboide, pigmentlose Körperchen.

4 Uhr p. m. Temperatur 40·2-

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche unpigmentirte Körperchen in schwacher Bewegung, Doppelinfection der Blutkörperchen häufig.

2. In einzelnen Leukocyten grobe Pigmentkörner.

7 Uhr p. m. Temperatur 39·0. Erhält 0·33 Chinin.

13. August, 5 Uhr a. m. 0·33 Chinin.

9 Uhr a. m. Temperatur 37·6.

Blutbefund: 1. Zahlreiche amöboid bewegliche, unpigmentirte Körperchen.

2. Aeusserst zahlreiche Messingkörperchen, deren Parasiten zum Theil in amöboider Bewegung. In keinem Körperchen Pigment zu sehen, blos hie und da ein Hämoglobinkörnchen.

10 Uhr a. m. 0·66 Chinin.

4 Uhr p. m. Temperatur 39·2.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche amöboide Körperchen.

2. Ebenso zahlreiche Messingkörperchen.

3. Eine Sphäre aus der Halbmondreihe.

7 Uhr p. m. Temperatur 40·5. 0·33 Chinin.

14. August, 5 Uhr a. m. 0·33 Chinin.

½10 Uhr a. m. Temperatur 37·2.

Blutbefund: 1. Weniger zahlreiche amöboide, durchaus unpigmentirte Körperchen, einige mit Hämoglobineinschlüssen.

2. Einzelne Halbmonde.

7 Uhr p. m. Temperatur 39·0. 0·66 Chinin.

15. August. Patient stöhnt vor Mattigkeit und Gliederschmerz; er sieht hinfällig aus.

9 Uhr a. m. Temperatur 37·0. 0·66 Chinin.

Blutbefund: 1. Einzelne unpigmentirte Körperchen.

2. Einzelne Halbmonde.

7 Uhr p. m. Temperatur 38·3· 0·66 Chinin.

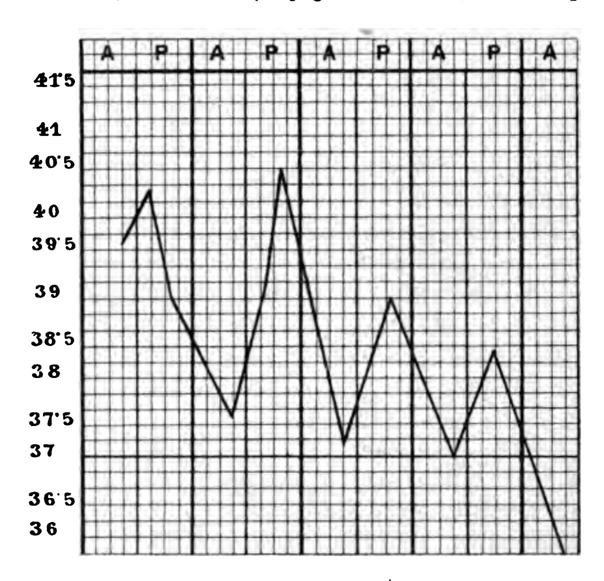
16. August, 10 Uhr a. m., Temperatur 35·8. Starker Schweiss.

Blutbefund: 1. Sehr spärliche kleine Körper.

2. Einzelne Halbmonde.

Weiterhin ist Patient fieberfrei geblieben.

D. J. Echte Quotidiana (unpigmentirter Quotidianparasit).



Der Fiebertypus war ein rein quotidianer, welchem nach der Anamnese und nach dem Beginn der Curve zu schliessen, eine Continua vorangegangen war.

Das schon an den ersten Tagen in Leukocyten wahrgenommene Pigment dürfte von Halbmonden hergestammt

sein, denn in den zahllosen amöboiden Körperchen war kein Körnchen Pigment zu sehen, auch Sporulationskörper mangelten vollständig.

Die von dem pigmentlosen Quotidianparasiten bedingten Fieber kommen, wie auch jene des pigmentirten Quotidianparasiten, am häufigsten im Sommer und im Herbst vor; ich habe die meisten Fälle in den Monaten August - September beobachtet. Die einzelnen Paroxysmen bieten auch hier seltener den typischen Verlauf dar, welchen wir bei der Tertiana und Quartana zu sehen gewöhnt sind, und die Leute klagen zumeist weniger über Hitze und Kälte, als über Kopfschmerz, Gliederweh, Diarrhöen, Erbrechen und Schwäche. Sie machen sehr häufig einen schwerkranken Eindruck; das tiefe Darniederliegen des Organismus pflegt die Fieberperiode zu überdauern, die Reconvalescenz erfolgt sehr langsam und wird, wie schon erwähnt, oft von Fieberrecidiven gestört.

Ueber den Hämoglobingehalt und die Zahl der rothen Blutkörperchen werden an weiterer Stelle einige Bemerkungen folgen.

c) Der maligne Tertianparasit.

Diese Parasitenart ist in letzter Zeit durch Marchiafava und Bignami[99, 100]) von den übrigen Formen getrennt worden. Sie steht in ihrem morphologischen Verhalten sehr nahe dem pigmentirten Quotidianparasiten, von welchem sie, wie die Autoren selbst zugeben, in manchen Entwicklungsstadien kaum mit Sicherheit zu differenziren sind.

Die Hauptunterschiede gegenüber den anderen so nahe verwandten Arten sind nach Marchiafava und Bignami die folgenden:

1. Ihr Entwicklungscyclus dauert 48 Stunden.
2. Das Pigment zeigt manchmal oscillatorische Bewegungen, was bei dem Quotidianparasiten nicht vorkommen soll.
3. Der Parasit erreicht eine beträchtlichere Grösse, er füllt zur Zeit der Sporulation die Hälfte bis zwei Drittel des Blutkörperchens aus.
4. Auch die vorgeschrittenen, stärker pigmentirten Stadien sind noch lebhaft amöboid beweglich.
5. Das unpigmentirte Stadium dauert bis über 24 Stunden.

Gegen den gewöhnlichen Tertianparasiten sollen folgende Unterschiede bestehen:

1. Der maligne Tertianparasit ist in allen entsprechenden Stadien kleiner als der gewöhnliche Tertianparasit.

2. Er nimmt oft die Ringform an, was der Golgi'sche nicht thut.
3. Das Pigment ist spärlicher und nur ausnahmsweise bewegt.
4. Die inficirten rothen Blutkörperchen haben die Neigung zu schrumpfen, während sie sich bei der gewöhnlichen Tertianform blähen.
5. Die Sporen der perniciösen Tertiana sind kleiner und im Durchschnitt nicht so zahlreich (8—15) wie jene der gewöhnlichen Tertiana.
6. Der perniciöse Parasit bildet Halbmonde, was bei dem anderen nie vorkommt.

Nach der Anführung dieser Abweichungen von den übrigen bisher abgehandelten Formen ist es nicht nöthig, eine detaillirte Beschreibung des perniciösen Tertianparasiten zu geben, und wir wollen nun das klinische Bild betrachten, welches Marchiafava und Bignami von der perniciösen Tertiana entwerfen.

Das Interessanteste davon ist die Fiebercurve; wir sehen nämlich, dass die apyretischen Intervalle sehr kurz sind und oft nur wenige Stunden betragen. Der Anstieg erfolgt bei den typischen Fällen mit grosser Regelmässigkeit in Zwischenräumen von zwei Tagen und zwar in steiler Form, wie es bei den Fieberparoxysmen allgemein der Fall ist; das Fieber hält sich eine Zeit lang auf der Höhe und fällt dann pseudokritisch ab, um bald wieder in die Höhe zurückzukehren und eine präkritische Elevation zu bilden, welche die erste Spitze oft übertrifft; darauf folgt der Abfall in rascher Weise. Der gesammte Anfall dauert in der Regel länger als 24 Stunden, er kann die Dauer von 30 bis 40 Stunden erreichen.

Von diesem typischen Verhalten zeigt die Curve öfter Abweichungen; so kann z. B. die Pseudokrise einen tiefen Einschnitt bis zu 37° bilden, wodurch der Anfall den einheitlichen Charakter verliert, oder der Anfall dauert länger als 40 Stunden, so dass statt der Apyrexie blos eine Remission erfolgt; es können ferner während der Apyrexie leichte Fieberbewegungen stattfinden, auch kommt eine Verdoppelung der Paroxysmen vor (Tertiana maligna duplex).

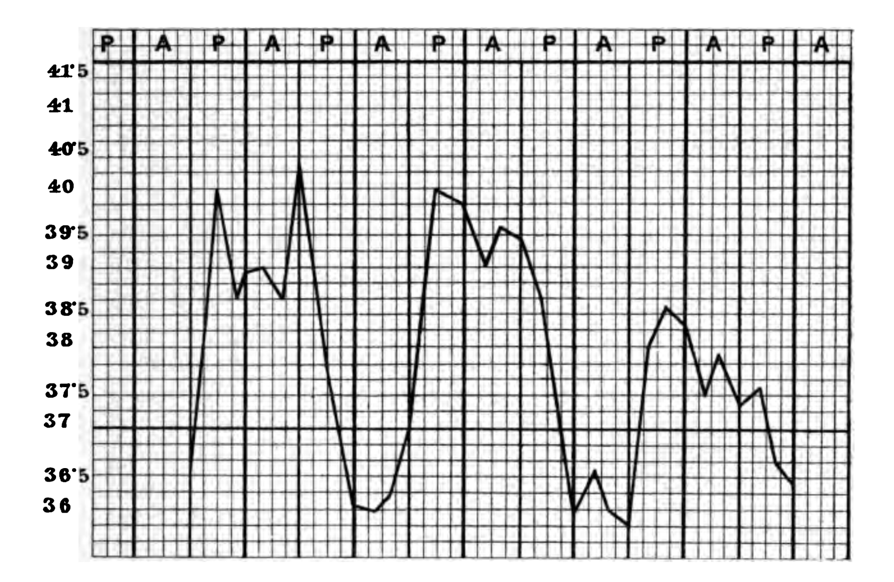
Der Parasitenbefund besteht vor dem Anfall in den pigmentirten, das Blutkörperchen beiläufig zur Hälfte ausfüllenden Formen; zu Beginn des Anfalles können im Blute die Parasiten vollständig fehlen, und erst nachdem der Paroxysmus einige (etwa sechs) Stunden gedauert hat, erscheinen die Formen der neuen Generation, welche sich, wie schon erwähnt worden ist, entweder durch 24, ja selbst 48 Stunden

unpigmentirt erhalten, so dass man sie acht bis zehn Stunden vor dem Anfall noch unverändert sieht, oder sich so rasch pigmentiren, dass schon zum Schlusse des Anfalls pigmentirte Körperchen zu sehen sind.

Die Entstehung der eigenthümlich geformten Fiebercurve wird von den Autoren damit erklärt, dass die Sporulation der vorhandenen Körper nicht auf einmal, sondern schubweise erfolgt.

Die Sporulationen finden auch hier wie bei den anderen beiden kleinen Arten zum allergrössten Theile in den inneren Organen statt, die Bildung der Halbmonde zeigt gleichfalls keine Abweichungen. Er-

Typische Curve des malignen Tertianfiebers nach Marchiafava und Bignami.



wähnenswerth ist noch, dass die beiden Autoren die Recidive dieser Fälle meistens im Typus gleichlautend (und oft noch deutlicher ausgeprägt) mit dem Initialfieber gefunden haben.

Grassi und Feletti[86]) weigern sich, diese neue Art des perniciösen Tertianparasiten als genügend charakterisirt anzuerkennen, und sie glauben, dass es sich in den Fällen von Marchiafava und Bignami um gewöhnliche Tertianparasiten, gemengt mit dem pigmentirten Quotidianparasiten (»Haemamoeba praecox« und »H. vivax«) handelte.

Ich kann mich den Ausführungen von Marchiafava und Bignami gegenüber nicht so ablehnend verhalten, wie es von Seite der

Herren Grassi und Feletti geschieht, denn mir begegnete eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Kranken, welche anamnestisch mit voller Bestimmtheit ein tertianes Fieber angegeben haben, und bei denen der Blutbefund nur kleine Körperchen, welche mit den gewöhnlichen Tertianparasiten durchaus nicht zu verwechseln sind, zeigte. Allerdings stellte sich bei mehreren dieser Patienten gelegentlich der Spitalsbeobachtung heraus, dass sie quotidianes Fieber hatten, bei zahlreichen hatte sich aber der tertiane Typus constatiren lassen.

Diese Thatsache erregte im Sommer 1891 — ehe noch Marchiafava und Bignami ihre vorläufige Mittheilung publicirt hatten — mein Interesse, und blos der Wunsch, die Verhältnisse erst noch genauer zu studiren, hielt mich davon ab, mit der Mittheilung über die maligne Tertiana vor die Oeffentlichkeit zu treten. Im Sommer 1892 konnte ich an weiteren Fällen das sichere Vorkommen dieser Fieber bestätigen.

Ich theile von diesen hier zwei Krankengeschichten mit.

K. W., 42 Jahre alt, leidet seit sechs Tagen täglich an heftigen, lange dauernden Schüttelfrösten, welchen Hitze und Schweiss folgt; die Anfälle kommen gegen 2 Uhr Morgens, manchmal erst um 8 Uhr Früh. Heftiger Kopfschmerz, Gliederweh, Appetitlosigkeit, Durchfälle, subikterisches Hautcolorit, leichte Benommenheit des Sensorium, Zunge trocken. Milz deutlich palpabel, schmerzhaft.

22. August 1891, 11 Uhr a. m. Temperatur 41·5 (gegen 4 Uhr Früh war der Schüttelfrost).

Blutbefund: Sehr zahlreiche amöboide Körperchen, ein Theil allerkleinst, ein anderer Theil etwas grösser, alle pigmentlos.

4 Uhr p. m. Temperatur 39.8.

Blutbefund: 1. Zahlreiche ganz kleine und etwas grössere amöboide Körperchen ohne Pigment; mehrfache Infectionen eines Blutkörperchens häufig.

2. Sehr viele Messingkörperchen, deren Parasiten feines Pigment enthalten.

3. Ein melaniferer Leukocyt.

7 Uhr p. m. Temperatur 38·0.

Nachts starker Schweiss.

23. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·4.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche kleine Formen, welche etwa ein Viertel des rothen Blutkörperchens ausfüllen, sie bewegen sich sehr wenig und viele von ihnen enthalten etwas Pigment, welches durchwegs randständig ist.

2. Sehr zahlreiche Messingkörperchen mit meist pigmentirten Parasiten in Ringform.

Gegen $^3/_4$3 Uhr p. m. Schüttelfrost.

$^1/_2$4 Uhr p. m. Temperatur 40·0

Blutbefund: 1. Zahlreiche ruhende, endoglobuläre Körperchen von ein Viertel Blutkörpergrösse mit mehr Pigment, welches theils noch zerstreut und beweglich, theils an dem Rande concentrirt und ruhig ist.

2. Einzelne Sporulationskörper in stark verkleinerten Blutkörperchen.

3. Viele Messingkörper.

4. Zahlreiche geschrumpfte und entfärbte inficirte Blutkörperchen (Schleierform).

5. Viele ganz junge, noch pigmentlose, lebhaft amöboide, an den Blut körperchen haftende Parasiten (junge Generation).

$^1/_2$6 Uhr p. m. Temperatur 40·7.

7 Uhr p. m. Temperatur 40·0.

24. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 38·0 (um $^1/_2$6 Uhr Früh 0·66 Chinin.)

Blutbefund: 1. Zahlreiche amöboide Körperchen, ganz klein und mittelgross, alle unpigmentirt.

2. Ein melaniferer Leukocyt.

11 Uhr a. m. Temperatur 39·2.

4 Uhr p. m. Temperatur 41·6.

Blutbefund: 1. Zahlreiche amöboide Formen mittlerer Grösse, darunter wenige mit Pigment.

2. Viele Messingkörperchen.

7 Uhr p. m. Temperatur 40·2. 0·66 Chinin. Starker Nachtschweiss.

25. August, 5 Uhr a. m. 0·66 Chinin.

10 Uhr a. m. Temperatur 36·5.

Blutbefund: 1. Zahlreiche kleine, randständige Parasiten, meist unbeweglich; alle unpigmentirt.

2. Ein melaniferer Leukocyt.

3. Eine Syzygie (aus zwei mittelgrossen Formen).

4 Uhr p. m. Temperatur 37·1.

Blutbefund: Derselbe wie Früh; alle Parasiten pigmentlos.

7 Uhr p. m. Temperatur 37·3.

26. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 37·5.

Blutbefund: 1. Einzelne unpigmentirte kleine Körperchen.

2. Viele beladene melanifere Leukocyten.

3. Mehrere Halbmonde und Sphären der Halbmondreihe.

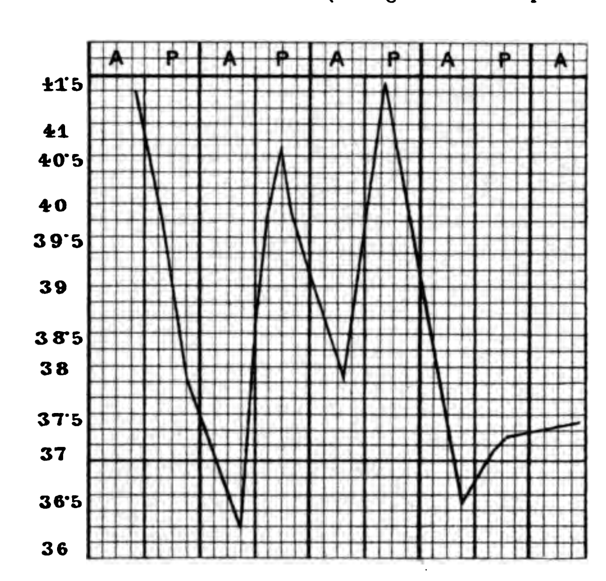
Patient blieb fernerhin fieberlos und wurde vor Eintritt des Recidiv entlassen.

Die Fiebercurve, welche allerdings nur einen ausgebildeten Anfall enthält, zeigt uns dennoch deutlich tertianen Typus, indem zwischen den beiden kurzdauernden Apyrexien ziemlich genau 48 Stunden liegen; auch zeigt der Fieberanfall selbst jenen Aufbau, wie er von Marchiafava und Bignami als typisch bezeichnet wird. Die pseudokritische Einsenkung und die präkritische Elevation ist vollständig ausgeprägt.

Vor den Anfällen wurden ruhende pigmentirte Körper gesehen, welche die nicht vergrösserten, sondern eher geschrumpften rothen Blutkörperchen grossentheils erfüllt haben; im Anfall und besonders nach demselben beherrschte die junge pigmentlose Generation das Gesichtsfeld.

Interessant ist es ferner auch, dass nach Verabreichung des Chinin die Parasiten das pigmentirte Stadium nicht mehr erreicht haben, dass sie also in einer Weise durch das Medicament alterirt worden sind, dass sie kein Hämoglobin mehr zu verdauen im Stande waren, sondern vorher nekrotisch zu Grunde gingen.

K. W. Sommer-Tertianfieber (maligne Tertianparasiten).



Die Halbmonde wurden am zehnten Krankheitstage zum ers' male gesehen, nachdem den Tag zuvor frische Conjugationen w zunehmen waren.

A., 27 Jahre alt, leidet seit sechs Tagen in unregelmässiger Wei Frost und Hitze, klagt über heftigen Kopfschmerz und Gliederreissen.

19. August 1892, 4 Uhr p. m. Temperatur 36·0. Die Milz deutlich pal

Blutbefund: Ganz vereinzelte kleine Formen mit feinstem Pigment.

20. August. 9 Uhr a. m. Temperatur 38·0.

Blutbefund: Einzelne kleine Formen, einige mit einem Pigmentklü im Inneren.

4 Uhr p. m. Temperatur 41·0.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche amöboide, unpigmentirte Körperchen.

2. Einzelne mit einem kleinen Pigmentklümpchen. Mehrfache Infection häufig.

3. Ein Halbmond, welcher die Form leicht verändert, mit deutlichem Doppelcontour; das Pigment in ihm zerstreut und die Gruppirung wechselnd.

21. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·2.

Blutbefund: 1. Ziemlich zahlreiche unpigmentirte, amöboide Formen.

2. Vereinzelte Körperchen, welche circa die Hälfte der Blutkörperchen ausfüllen, mit Pigmentkörnchen, die in engem Raume lebhaft oscilliren.

5 Uhr p. m. Temparatur 36·3.

22. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 38·5.

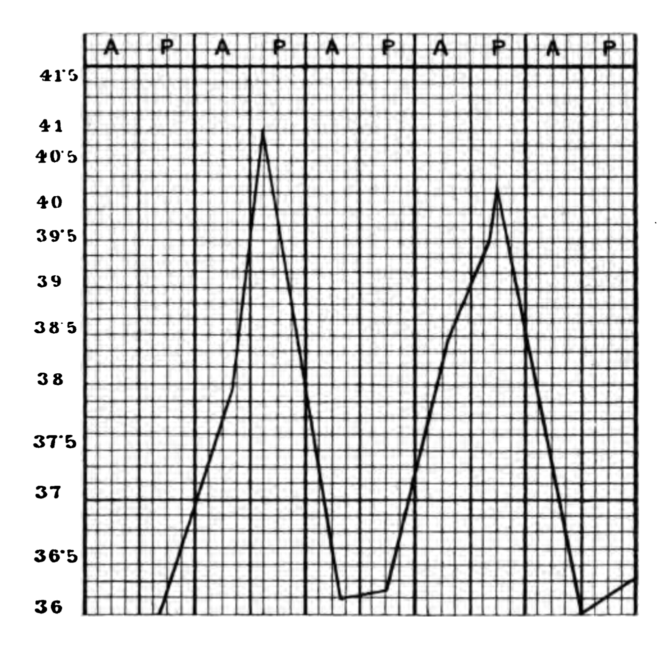
Blutbefund: Sehr spärliche kleine Formen ohne Pigment.

4 Uhr p. m. Temperatur 39·6.

7 Uhr p. m. Temperatur 40·2.

23. August. Ohne Anfall, auch die übrigen Tage.

A. Sommer-Tertianfieber (maligne Tertianparasiten).



Hier zeigt die Curve gleichfalls tertianen Typus, jedoch von dem Charakter der gewöhnlichen Tertiana, ohne Verlängerung der Anfälle und mit einem vollen apyretischen Zwischentag.

Die Existenz eines tertianen Fiebers ohne die Golgischen Formen, sondern ausschliesslich mit kleinen, Halbmonde bildenden Parasiten, ist also eine sicher gestellte Thatsache.

Eine andere Frage ist, ob die bei diesen Fiebern vorgefundenen Parasiten als artverschieden von den pigmentirten Quotidianparasiten aufzufassen sind, oder nicht.

Eine sichere Antwort lässt sich vorläufig auf diese Frage nicht geben, und wir wollen das Ergebniss weiterer Forschungen nach dieser Richtung hin abwarten.

In gefärbten Präparaten zeigt es sich, dass die Structurverhältnisse der perniciösen Tertianparasiten mit jenen der übrigen Arten übereinstimmen.

Die Abbildungen (Taf. IV, Fig. 1—12) lassen vermuthen, dass auch hier der Sporulation Verlust des Nucleolus und des Nucleus vorangeht.

Es seien im Anschluss an die halbmondbildenden Parasitenarten nun noch drei Krankengeschichten mitgetheilt, welche zeigen, dass auch bei scheinbar alleiniger Gegenwart von Halbmondkörpern Fieber vorhanden sein kann.

M. leidet seit 14 Tagen an tertianen Anfällen, welche gegen 2 Uhr p. m. mit leichtem Schauer beginnen und bald darauf in heftige Hitze übergehen; letzter Anfall vorgestern.

18. August 1892, 11 Uhr a. m. Temperatur 37·2.

Blutbefund: Aeusserst spärliche amöboide kleine Körperchen.

2 Uhr p. m. leichter Frost.

5 Uhr p. m. Temperatur 39·6.

19. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 36·2.

Blutbefund: Ein amöboides Körperchen nach langem Suchen entdeckt.

5 Uhr p. m. Temperatur 37·2.

20. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 37·4.

Blutbefund derselbe.

6 Uhr p. m. Temperatur 38·0.

21. August, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·6.

Im Blute einzelne Halbmonde.

5 Uhr p. m. Temperatur 37·1.

8 Uhr p. m. Temperatur 37·7.

22. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 37·1.

Blutbefund: 1. Einige Halbmonde mit zerstreutem Pigment.

2. Einzelne melanifere Leukocyten; keine kleinen amöboiden Körperchen.

5 Uhr p. m. Temperatur 38.0.
Blutbefund: Einige Halbmonde, keine amöboiden Körperchen.

7 Uhr p. m. Temperatur 39.9.

23. August. 10 Uhr a. m. Temperatur 36.3.

6 Uhr p. m. Temperatur 37·0.
Blutbefund: Derselbe.

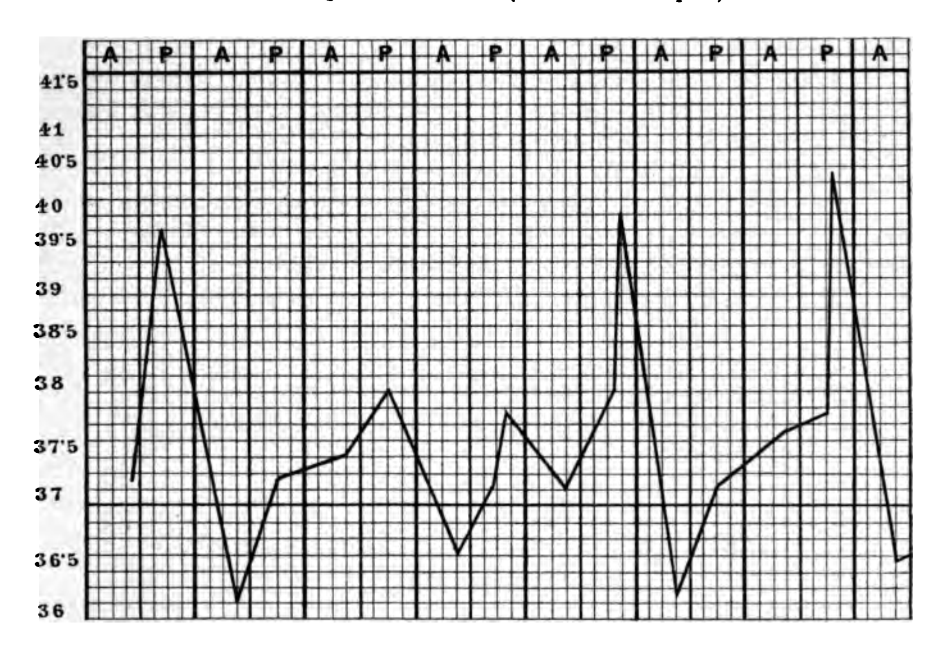
24. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 37·7.

4 Uhr p. m. Temperatur 37·8.
Blutbefund: Einzelne Sphären der Halbmondreihe.

7 Uhr p. m. Temperatur 40·3.

25. August, 10 Uhr a. m. Temperatur 36.5.
Blutbefund: Mehrere Halbmonde und Sphären.

M. Irreguläres Fieber (Halbmondkörper.)



In diesem Falle waren blos an den ersten zwei Tagen äusserst spärliche amöboide Körperchen zu sehen, während später einzig und allein Halbmonde constatirt wurden. Das Fieber hatte vorwiegend tertianen Typus.

G. C., Canalarbeiter, leidet angeblich seit drei Wochen an Fieber, welches in der ersten Zeit tertianen, in der letzten quotidianen Typus zeigte. Die Anfälle bestehen bald in Frost, bald in Hitze; starke Nachtschweisse. Patient

fühlt sich sehr matt, der ganze Körper schmerzt ihn, besonders Kopf und Beine. Mässig blass, Milz deutlich palpabel.

7. October 1891, 4 Uhr p. m. Temperatur 38·7.

Blutbefund: 1. Sehr zahlreiche Halbmonde und deren Sphären.

2. Einige melanifere Leukocyten.

8. October, 9 Uhr a. m. Temperatur 38·2.

Blutbefund: Derselbe wie gestern, nur etwas spärlichere Parasitenformen; keine kleinen Körperchen. Hämoglobin 70 Percent. Blutkörperchenzahl 3,217.000.

4 Uhr p. m. Temperatur 38·3.

10. October, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·2.

4 Uhr p. m. Temperatur 36·5.

Blutbefund: Zahlreiche Halbmonde und ihre Sphären, letztere häufig mit Flagellen etc.

Hier kamen also keine amöboiden Formen zum Vorschein, sondern blos zahlreiche Halbmonde und deren Sphären. Von den letzteren waren auffallend viele flagellirt.

K. leidet seit zwei Wochen jeden Abend an Hitze ohne vorhergehenden Frost. Heftiger Kopfschmerz; profuse Schweisse. Ziemliche Anämie; Milz percutorisch vergrössert, aber nicht deutlich palpabel.

8. October 1891, 4 Uhr p. m. Temperatur 37·5.

Blutbefund: Zahllose Halbmonde und ihre Sphären. Keine kleinen Körperchen.

9. October, 10 Uhr a. m. Temperatur 38·5.

Blutbefund: Sehr zahlreiche Halbmonde und deren Sphären, letztere oft mit Geisseln.

3 Uhr p. m. Temperatur 38·3.

Hämoglobin 60 Percent. Blutkörperchenzahl 2,988.000.

Blutbefund: Derselbe; auffallend viele Sphären mit Flagellen.

Abends 0·66 Chinin.

10. October, 9 Uhr a. m. Temperatur 35·8.

5 Uhr p. m. Temperatur 37·0.

Blutbefund: Derselbe; noch immer viele flagellirte Sphären.

11. October, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·0.

Blutbefund: Derselbe.

5 Uhr p. m. Temperatur 36·2.

12. October. Patient blieb fieberlos, im Blute sind noch stets Halbmonde in verminderter Zahl und ihre Sphären zu sehen.

Auch in diesem Falle sind die amöboiden Körperchen vollständig vermisst worden, hingegen waren flagellirte Sphären der Halbmonde, wie auch die letzteren Formen selbst, in grosser Menge vorhanden. Auffallend bleibt es, dass trotz Weiterbestehens dieser Elemente im Blute das Fieber so bald aufgehört hat.

Schliesslich sei hier noch ein Fall von einer larvirten Form der Malaria mitgetheilt.

A. E., 51 Jahre alt, will seit 14 Tagen an typischer Tertiana leiden; der Anfall kam jedesmal am Nachmittag, zum letztenmal gestern. Blasser, kachektisch aussehender Mann, die Milz deutlich palpabel.

25. September 1891, 10 Uhr a. m. Temperatur 36·2.

Blutbefund: Zahlreiche Halbmonde und ihre Sphären.

4 Uhr p. m. Temperatur 36·5.

26. September, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·3.

Nachmittags um 2 Uhr befällt den Patienten ein heftiger rechtsseitiger Stirnkopfschmerz, dabei besteht Abgeschlagenheit der Glieder und Frösteln.

3 Uhr p. m. Temperatur 36·7. Hitzegefühl und Schweiss.

Blutbefund: Einzelne Halbmonde.

28. September. Gestern fieberlos und bei vollständigem Wohlbefinden gewesen.

9 Uhr a. m. Temperatur 36·5.

Blutbefund: Unverändert. Hämoglobin 60 Percent. Blutkörperchenzahl 3,281.000.

2 Uhr p. m. Anfall von Stirnkopfschmerz in derselben Weise wie vorgestern.

3 Uhr p. m. Temperatur 36·5.

Auf ähnliche Weise erfolgte weiterhin jeden zweiten Nachmittag ein Anfall von Stirnkopfschmerz. Der Nervus supraorbitalis war während dieser Zeit sehr druckempfindlich. Fiebertemperatur wurde nie constatirt. Die Chinintherapie blieb erfolglos — entsprechend der bekannten Resistenz der Halbmondkörper gegen dieses Mittel.

Mischinfectionen. Es wurde in den vorhergehenden Abschnitten schon wiederholt darauf hingewiesen, dass der Organismus nicht nur eine Parasitenart in mehreren Generationen beherbergen kann, sondern dass er auch gleichzeitig von mehreren Arten befallen gefunden wird.

Die Combinationen der bisher bekannten fünf Arten scheinen auf jede Weise erfolgen zu können; am häufigsten combiniren sich die pigmentirten und unpigmentirten Quotidianparasiten miteinander; häufig erfolgt auch die Mischinfection zwischen Tertiana und Quartana, oder zwischen Tertiana und einem der Quotidianparasiten.

Die Verhältnisse können zuweilen sehr complicirt sein; so fand Golgi[37]) z. B. einmal im Blute eines Mannes, welcher an remittirendem Fieber litt, drei Generationen des Quartanparasiten und zwei des Tertianen; die Fieberelevationen stimmten vollständig mit dem aus dem Blutbefunde construirten Schema überein.

Der Fiebertypus wird bei den Mischinfectionen durch die Typen der Componenten bestimmt, und es ist verständlich, dass häufig continuirliche, subcontinuirliche, oder auch unregelmässige Fieberverläufe zu Stande kommen können.

Es ist ferner hervorzuheben, dass Mischinfectionen vorkommen können, bei welchen im Fiebertypus blos der Typus einer Parasitenart zur Geltung kommt, während das Vorhandensein der zweiten Art nur durch den Blutbefund erhoben wird. Dies ist der Fall, wenn z. B. Jemand, der im Blute Halbmondkörper hat, welche ja, wie wir gesehen haben, in der Regel durch zwei bis drei Wochen (bis zur Recidive) kein Fieber hervorrufen, eine gewöhnliche Tertianinfection hinzubekommt; der Fieberverlauf wird dann einfach der einer Tertiana sein, obwohl dennoch eine Mischinfection vorliegt.

Beispiele von Mischinfectionen:

W. G., 43 Jahre alt, leidet angeblich seit drei Wochen an Fieberanfällen; dieselben kamen anfangs täglich, später wurde der Typus unregelmässig und gegenwärtig kommt alle zwei bis drei Tage ein Anfall. Die Paroxysmen haben den classischen Charakter; der letzte war gestern Abend.

4. October 1891. Anämisch und kachektisch aussehender schwächlicher Mann. Die Milz überragt den Rippenbogen um drei Querfinger.

9 Uhr a. m. Temperatur 37·7.

Blutbefund: 1. Zahllose unpigmentirte, siegelringförmige kleine Parasiten, darunter auch etwas grössere runde und amöboide.

2. Einzelne Halbmonde.

3. Zahlreiche Messingkörperchen.

} unpigmentirter Quotidianparasit.

4. Einzelne grosse, die Blutkörperchen beinahe ganz ausfüllende pigmentirte Formen; das Pigment in ihnen ist wenig beweglich, die inficirten Blutkörperchen sind häufig hypertrophisch und entfärbt (entwickelte Tertianformen).

5 Uhr p. m. Temperatur 38·5. Kein Frost vorhergegangen.

5. October, 9 Uhr a. m. Temperatur 37·5. Patient fühlt sich sehr matt und klagt über beständigen Druck in der Milzgegend.

Blutbefund: 1. Einzelne Halbmonde.

2. Einzelne melanifere Leukocyten.

Hämoglobingehalt 42 Percent.

Zahl der rothen Blutkörperchen 2,217.000.

Patient erhält seit gestern Früh täglich 1·0 Chinin in drei Gaben.

4 Uhr p. m. Temperatur 38·4.

6. October. Starker Nachtschweiss.

10 Uhr a. m. Temperatur 36.0.

Blutbefund: 1. Vereinzelte Halbmonde.

2. Zahlreiche Leukocyten mit groben Pigmentschollen.

4 Uhr p. m. Temperatur 36.4.

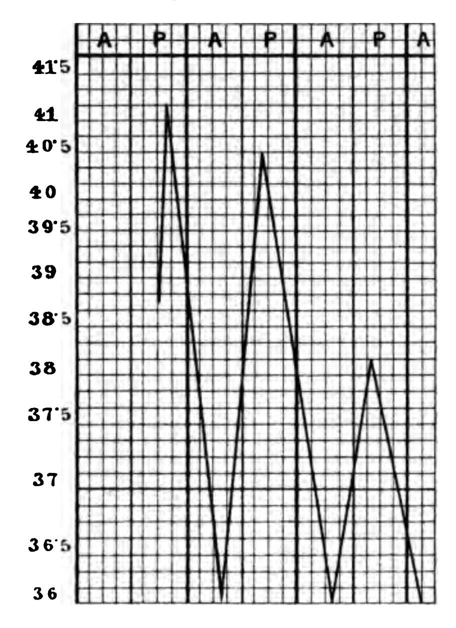
16. October. Seit der letzten Notirung fieberfrei geblieben.

Hämoglobin 65 Percent.

Blutkörperchenzahl 3,087.000.

Die Infection bestand also in gewöhnlicher Tertiana in einer Generation, welche der Chinintherapie wich; nebenbei waren die unpigmentirten Quotidianparasiten anwesend, auch diese verschwanden unter dem Chinin und hinterliessen blos die Halbmondkörper. Der Fiebertypus war Quotidian, jedoch kam es durch zwei Tage zu keiner eigentlichen Apyrexie, denn die Frühtemperaturen von 37·5 und 37·7 bedeuteten für den kachektischen Mann eher Fiebertemperaturen.

F. Quotidianfieber (Mischinfection von zwei Generationen Tertianparasiten und dem pigmentirten Quotidianparasiten).



F., 29 Jahre alt, gibt an, seit acht Tagen täglich in den Nachmittagsstunden einen Anfall zu haben; dieser besteht aus leichtem Schauer, mehrstündiger Hitze und wenig Schweiss. Fürchterlicher Kopfschmerz.

24. September 1891. Fahles, subikterisches Hautcolorit, die Milz zwei Querfinger den Rippenbogen überragend.

½6 Uhr p. m. Temperatur 38·7.

Blutbefund: 1. Zahlreiche, lebhaft bewegliche, amöboide, kleine Körperchen mit feinsten Pigmentkörnchen, viele in Siegelringform.

2. Mittelgrosse pigmentirte, lebhaft bewegliche endoglobuläre Körper.

Tabelle III.
Tabellarische Uebersicht der charakteristischen Merkmale der Parasitenarten.

	Entwicklungszeitdauer	Beweglichkeit	Pigment	Maximale Grösse	Sporulationsform	Sporenzahl	Halbmondkörper	Veränderung d. inficirten Blutkörperchens
1. Quartanparasit	72 Stunden	geringe Beweglichkeit der jungen Formen	grobe Körner, wenig oder nicht beweglich	Grösse des rothen Blutkörperchens	Gänseblümchen, die einzelnen Sporen länglich, mit deutlichem Nucleolus	6—12	keine	die rothen Blutkörperchen werden wenig entfärbt und ändern ihre Grösse nicht
2. Gewöhnlicher Tertianparasit	48 Stunden, auch weniger (bei anteponirendem Typus)	lebhafte amöboide Beweglichkeit der jüngsten und auch der mittelalten Formen	feinere Körner; in jüngeren Körpern, oft auch in den grossen lebhaft schwärmend	Grösse des rothen Blutkörperchens, manchmal auch darüber	Sonnenblumen oder Traubenform; einzelne Sporen klein, rund; Nucleolus seltener sichtbar*)	15—20 (oft weniger)	keine	die rothen Blutkörperchen werden häufig hypertrophisch und entfärben sich rasch und vollständig
3. Pigmentirter Quotidianparasit	24 Stunden	die unpigmentirte Jugendform sehr lebhaft amöboid; bei Pigmentablagerung geringer beweglich	sehr fein, backt später in ein bis zwei Klümpchen zusammen; schwärmt nicht	$^1/_4$—$^1/_3$ des rothen Blutkörperchens	unregelmässig geformte Häufchen	6—8 (auch mehr)	ja	die rothen Blutkörperchen schrumpfen häufig und werden dann entwed. dunkler gefärbt (alt. Messing) oder auch vollständig entfärbt (Schleier)
4. Unpigmentirter Quotidianparasit	24 Stunden, auch weniger	sehr lebhaft amöboid beweglich	keines	$^1/_5$—$^1/_4$ des rothen Blutkörperchens	sternförmige oder unregelmässige Häufchen	6—8	ja	die roth. Blutkörperchen schrumpfen häufig und werden dunkler gefärbt
5. Maligner Tertianparasit	48 Stunden	lebhaft, bleibt auch an den pigment. Körpern erhalten	mässig fein, zeigt öfters oscillatorische Bewegungen	$^1/_2$—$^2/_3$ des rothen Blutkörperchens	unregelmässige Häufchen	10—12 seltener 15—16	ja	die r. Blutkörperchen schrumpfen häufig, w. dunkl. gefärbt, od. auch ganz entfärbt

*) NB. im frischen Zustand, denn im gefärbten ist er stets nachzuweisen.

3. Einzelne ganz grosse, in hypertrophischen und entfärbten Blutkörperchen liegende Sporulationskörper mit vielen Sporen.

7 Uhr p. m. Temperatur 41·2.

25. September, 11 Uhr a. m. Temperatur 36·0. Nachts starker Schweiss.

Blutbefund: Derselbe wie gestern, nur keine Sporulationsformen; jedoch grosse endoglobuläre, vollentwickelte Körper.

4 Uhr p. m. Temperatur 40·5. Abends 0·66 Chinin.

26. September, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·0. Früh 0·66 Chinin.

Blutbefund: Sehr spärliche pigmentirte und unpigmentirte Formen.

4 Uhr p. m. Temperatur 38·2.

Blutbefund negativ.

30. September. Seit dem 26. ist Patient fieberfrei, nur schwitzt er viel und ist auch blasser geworden.

Blutbefund: Zahlreiche Halbmonde und deren Sphären.

Hämoglobin 53 Percent.

Blutkörperchenzahl 3,066.000.

6. October. Stets fieberfrei.

Blutbefund negativ.

Die Infection bestand hier aus zwei Generationen des gewöhnlichen Tertianparasiten und aus dem pigmentirten Quotidianparasiten. Das Fieber hatte Quotidiancharakter.

VII.

Die Diagnose der Malariaparasiten. — Diagnostische Verwerthung der positiven Befunde. — Negative Befunde.

Es wird vielleicht überflüssig erscheinen, wenn ich nach den ausführlichen Schilderungen aller Formen und Phasen der Malariaparasiten nun noch einmal auf ihre Diagnostik zu sprechen komme.

Dass ich dies nicht unterlassen will, findet darin seine Rechtfertigung, dass es bis in die letzte Zeit nicht selten geschehen ist, dass Dinge im Blute für Malariaparasiten angesehen worden sind, die es nicht waren, und dass es gewiss mindestens-ebenso häufig vorkommt, dass vorhandene Parasiten der Beobachtung des ungeübten, wenn auch mit dem besten Willen ausgestatteten Beobachters entgehen.

Die Malariaparasiten können selbstverständlich überhaupt nur mit solchen Körpern verwechselt werden, welche in dem Blute des Menschen enthalten sind.

Diese Körper sind: die rothen Blutkörperchen, die weissen
rperchen, die Blutplättchen und die Gerinnungsproducte.

Ein normales rothes Blutkörperchen dürfte wohl noch nie für einen
Ialariaparasiten gehalten worden sein, ebenso wenig ein Blutkörper-
chenschatten, denn diese Gebilde haben auch nicht die entfernteste
Aehnlichkeit mit den Parasiten. Hingegen könnte es geschehen, dass
Jemand ein stechapfelförmig verändertes Blutkörperchen für ein Messing-
körperchen hielte, oder dass eine Verwechslung zwischen den häufig
sichtbaren schwärmenden Fragmenten der rothen Blutkörperchen, welche
in der Form von Kügelchen, Perlschnüren oder von länglichen Fäden
mit schlangenartiger Beweglichkeit erscheinen, mit Geisselfäden vor-
käme. Am grössten ist jedoch die Gefahr mit den »Vacuolen« der
rothen Blutkörperchen, welche dem Ungeübten leicht für pigmentlose
Jugendformen der Parasiten imponiren können.

Die Stechapfelformen unterscheiden sich von den Messingkörper-
chen darin, dass sie keine Parasiten in sich bergen; an den letzteren
ist dieser stets als Ringelchen, oder als helles rundliches, ovales, wenig
oder nicht pigmentirtes Fleckchen sichtbar; ferner sind die Stechapfel-
formen mit spitzen Zacken besetzt, während die Messingkörperchen
ein gerunzeltes faltiges Aussehen haben (Taf. II, Fig. 49).

Die schwärmenden Fragmente der rothen Blutkörperchen besitzen
immer mehr oder weniger die Farbe des Hämoglobin, während die
schwärmenden Geisselfäden vollständig farblos sind, und manchmal ein
oder mehrere feinste Pigmentkörnchen in sich haben. Die schwärmen-
den Kügelchen und Perlschnüre sehen in Folge ihrer groben Form
den Geisselfäden nicht ähnlich.

Die »Vacuolen« der Blutkörperchen sind in manchen Dingen
den jungen unpigmentirten Parasiten sehr ähnlich. Bekanntlich stellen
sich diese Vacuolen bei mechanischen Insulten ein, welche dem Präpa-
rate zugefügt werden, und je sorgfältiger man bei der Ausbreitung
des Tropfens etc. vorgeht, desto seltener wird man ihrer ansichtig.
Auch entstehen Vacuolen, wenn z. B. ein Tropfen Immersionsöl in das
Object geräth, oder wenn das Präparat einige Stunden alt ist.

Diese »Vacuolen« sind eigentlich nicht das, was ihr Name sagt,
es sind keine Hohlräume im Blutkörperchen, sondern Retractionen des
Hämoglobinkörpers, vielleicht des *Zooids* (*Brücke*), so dass an den
Stellen, an denen diese Retraction vor sich gegangen ist, nur das zart
farblose Stroma (*Oikoid*?), welches je nach der Ausbreitung der Retractic
als ein helles Pünktchen oder Ringelchen etc. auf dem Blutkörper
scheint, zu sehen ist. Dass es sich thatsächlich um Retraction des Här

globinkörpers und in Folge dessen um ein Einsinken des Blutkörperchens an den betreffenden Stellen handelt, lässt sich sehr leicht durch die von mir schon öfter empfohlene Besichtigungsart bei offenem Abbé mit schiefgestelltem Hohlspiegel ersehen; in dieser Beleuchtung stellen die »Vacuolen« durchaus Grübchen dar, welche die glatte Oberfläche des Blutkörperchens unterbrechen. Gerade dieses Verhalten ist es, welches die Gefahr ihrer Verwechslung mit Parasiten besonders verschärft, denn wir haben ja gesehen, dass die jungen durchsichtigen Parasiten gleichfalls in Grübchen der Blutkörperchen liegen.

Die Vacuolen haben ferner die Eigenschaft, dass sie ihre Form auf eine Art verändern können, welche an die amöboiden Bewegungen der Parasiten erinnert.

Taf. II, Fig. 67—70, zeigen eine Vacuole in ihren Gestaltveränderungen. Diese gehen namentlich auf dem geheizten Objecttisch ziemlich lebhaft vor sich.

Form und Grösse der Vacuolen sind sehr verschieden; von dem feinsten Pünktchen bis zu grossen, zwei Drittel des Blutkörperchens einnehmenden Gebilden gibt es zahlreiche Abstufungen. Auch kommt es nicht selten vor, dass an einem Blutkörperchen viele punktförmige »Vacuolen« sichtbar werden (Taf. II, Fig. 71).

Der wichtigste Unterschied zwischen Vacuolen und Parasiten ist, dass jene keine Structur besitzen, welche den letzteren als Lebewesen stets eigen ist.

In dem nativen Präparate unterscheiden sich die Vacuolen namentlich darin von den Parasiten, dass sie einen harten, scharfen Contour haben, während die amöboiden Körperchen, ehe sie zur Ruhe gelangt sind, einen äusserst zarten, mit der Blutkörperchensubstanz beinahe verschwimmenden Umriss aufweisen; die Vacuolen haben ferner einen Glanz, welcher den Parasiten nicht eigen ist. Die Details der Unterschiede lassen sich in Worten schwer geben; bei einiger Erfahrung gelangt man aber dahin, in den allermeisten Fällen die Entscheidung in dem einen oder in dem anderen Sinne mit Sicherheit zu treffen.

Es sei noch bemerkt, dass die vorwiegende Ringform sehr für Parasiten spricht, ferner, dass, wenn man ganze Bezirke von fleckigen rothen Blutkörperchen sieht, während solche in anderen Theilen des Präparates fehlen, man sicher Vacuolen vor sich hat, welche durch irgend eine locale Schädigung des Präparates (Druck, Oel) zu Stande gekommen sind.

Mit den pigmentirten Formen der Parasiten sind Vacuolen natur-
ıerweise nie zu verwechseln, denn diese besitzen kein Pigment.

Von den weissen Blutkörperchen sind es die im Malariablute so
ıufig sichtbaren pigmentführenden Leukocyten, welche mit Parasiten
erwechselt werden können. Man merke diesbezüglich an, dass an den
weissen Blutkörperchen stets ein oder mehrere grosse compacte Kerne
zu sehen sind, was bei den Parasiten nie der Fall ist; in diesen sieht
man im nativen Präparate nur hie und da einen Kern, derselbe hat dann
aber immer Bläschenform, und in dem Bläschen ist eine dunklere runde
Scheibe, der Nucleolus, sichtbar.

Die amöboiden Bewegungen der Leukocyten können aus dem
Grunde nicht zu Täuschungen führen, weil die erwachsenen Formen
der Malariaparasiten — und nur diese könnten wegen der Grössen-
ähnlichkeit hier in Betracht kommen — nie amöboid beweglich sind.

Leukocyten, welche kein Pigment aufgenommen haben, bieten
gar keine Aehnlichkeit mit den Parasiten, und zwar schon deshalb
nicht, weil Parasiten dieser Grösse ausnahmslos pigmentirt sind, von
den schon oben erwähnten Unterschieden, welche die Kerne bilden,
ganz abgesehen.

Die Blutplättchen können, wenn sie einzeln liegen und ganz rund
sind, mit freien Sporen, wenn sie, wie so oft, zu Häufchen beisammen
liegen, mit Sporulationskörpern verwechselt werden.

Was die einzeln liegenden Blutplättchen betrifft, so mache man
es sich zur Regel, im ungefärbten Präparate nie eine freie Spore
diagnosticiren zu wollen. Diese Diagnose ist in den allermeisten Fällen
eine unmögliche Sache, denn die freien Sporen besitzen gar nichts,
was sie charakterisiren würde; nur die Sporen der Quartana könnten
wegen ihres sichtbaren Kernkörperchens als solche erkannt werden.
Im Uebrigen ist eine freie Spore ebenso gut mit einem runden Blut-
plättchen, wie mit einem grösseren Coccus, einer Hefezelle etc. zu ver-
wechseln.

Daraus erhellt, dass man derlei frei im Plasma befindliche Kör-
perchen am besten zur Diagnostik nicht in Betracht zieht.

Im gefärbten Präparate liegt die Sache anders; da können wir
ein Blutplättchen von einer Spore mit Sicherheit unterscheiden (Taf. III,
Fig. 1, 2; Taf. 4, Fig. 70). Während die ersteren sich diffus tingiren
und keine Structur aufweisen, verhalten sich die letzteren bekannt-
lich ganz anders. Es wäre auch möglich, dass ein Blutplättchen
für ein abgesprengtes Stückchen eines grösseren Parasiten gehalter
.. könnte: dies würde um so leichter geschehen, als man in de

Blutplättchen bei sehr starker Vergrösserung manchmal einige Granula sehen kann.

Die gruppirten Blutplättchen unterscheiden sich von den meisten Sporulationskörpern dadurch, dass sie kein Pigment haben, während, mit einer einzigen Ausnahme, keine Sporulation ohne Pigmentrest vorkommt. Und was diese Ausnahme, nämlich die Sporulationskörper des unpigmentirten Quotidianparasiten, betrifft, so unterscheiden sich diese von den Blutplättchen-Aggregaten einfach dadurch, dass sie im rothen Blutkörperchen liegen; übrigens kommen diese Sporulationen, wie gesagt war, im peripheren Blute überhaupt kaum je vor.

Im gefärbten Präparate gelten für diese beiden Dinge dieselben Unterscheidungsmerkmale, welche wir für die einzelnen Blutplättchen angegeben haben.

Was schliesslich die Gerinnungsproducte des Blutes betrifft, so kommen von ihnen nur die weniger häufigen, scholligen Körper in Betracht; diese sehen amorph, unförmig aus, sie sind immer freischwimmend, sind also bezüglich der Verwechslung mit Parasiten nicht gefährlich.

Neben diesen Blutbestandtheilen muss man sich noch vor den in den Präparaten trotz aller Vorsicht und Reinlichkeit vorkommenden fremden Körpern, wie Epithelien, Staub, Russtheilchen, hüten.

Da gibt es, wenn man darauf achtet, sehr häufig undefinirbare schwarze Partikelchen, welche demjenigen, der auf der Suche nach Pigment ist, die unangenehmsten Zweifel bereiten können. Es ist ja ganz sicher, das das Malariapigment auch ganz frei im Blutplasma vorkommt, und zwar zur Zeit der Sporulation, ehe die dienstbeflissenen Leukocyten diese Fäcalmassen der Parasiten weggeräumt haben, und in der That sieht man in Präparaten, welche zur Zeit des Fieberparoxysmus angefertigt sind, häufig diese freischwimmenden Malariapigmentklümpchen. Man möge aber, wenn es sich um diagnostische Zwecke handelt, diesen Dingen kein allzu grosses Vertrauen schenken und aus ihnen allein nie das Vorhandensein einer Malaria-Infection als erwiesen ansehen.

Weit bedeutsamer ist es, wenn man das Pigment im frischen Präparate in Leukocyten findet; auch wenn es nur wenige Körnchen sind, bilden sie dennoch ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, insbesondere, wenn kein Verdacht auf Recurrens besteht, denn auch bei dieser Krankheit kommt im Blute Pigment vor*).

*) In letzter Zeit wurde auch die Angabe von Pigment im Blute bei Morbus Addisonii gemacht; bei zwei daraufhin untersuchten Fällen habe ich dieselbe nicht bestätigen können.

Das Pigment bleibt nach erfolgter Heilung nur noch kurze Zeit im circulirenden Blute sichtbar; es wird von den Leukocyten sehr bald in den bekannten Ablagerungsstätten deponirt. Meistens findet man zwei bis drei Tage nach dem letzten Fieberanfall (von Quartan- und Tertianparasiten herrührend) im Blute keine melaniferen Leukocyten mehr. Anders ist es nach den von den Halbmondbildnern erzeugten Fiebern, denn bei diesen trifft man insolange auf pigmentführende Leukocyten, als die Halbmonde im Blute sind.

Schliesslich sei noch der Möglichkeit gedacht, dass eine Vergiftung durch Schwefelkohlenstoff oder Kohlenoxysulfid rasche Pigmentbildung im Blute nach sich ziehen kann, wie es von C. Schwalbe (l. c.) gezeigt worden ist; ich habe die Experimente an Mäusen, denen ich einige Tröpfchen Schwefelkohlenstoff subcutan einspritzte, wiederholt und konnte Schwalbe's Angaben vollinhaltlich bestätigen. Die Anamnese wird in solchen Fällen über etwaige Zweifel hinweghelfen. Uebrigens sind die Veränderungen im Blute derart vergifteter Thiere von dem Anblick, welchen die Malariaparasiten geben, total verschieden; auf Details einzugehen halte ich umsoweniger für geboten, als, so viel mir bekannt ist, die betreffenden Blutveränderungen bisher am Menschen nicht beobachtet worden sind.

Von Huber ist im Blute von Kaninchen, welche mit Dinitrobenzol vergiftet worden sind, massenhafte Vacuolenbildung in den rothen Blutkörperchen beobachtet worden; die dieser Arbeit beigeschlossene Abbildung kann als ein interessantes vergleichendes Object mit den jungen Malariaparasiten dienen.

Nachdem wir nun vollständig in den Stand gesetzt sind, die Malariaparasiten zu erkennen, ist es zu fragen, welchen Nutzen wir aus dieser Erkenntniss ziehen können?

Die Antwort darauf ist die, dass die Gegenwart auch nur eines einzigen Malariaparasiten im Blute die Diagnose einer Malaria-Infection besiegelt.

Ich will nicht auf jene, vor einigen Jahren erschienenen Behauptungen, nach welchen bei den verschiedensten Infectionskrankheiten und Kachexien »ähnliche Körper« im Blute gefunden worden sind, durch welche die pathognomonische und ätiologische Dignität der Malariaparasiten Laveran's herabgesetzt werden sollte, im einzelnen eingehen, denn die meisten der betreffenden Autoren haben nachträglich zugegeben, dass sie irrthümlich Dinge — es waren beinahe immer

die »Vacuolen« der Blutkörperchen — für Parasiten gehalten haben, die es nicht waren. Bei den zahlreichen Blutuntersuchungen, welche gegenwärtig in der inneren Diagnostik angestellt werden, hat man täglich Gelegenheit, sich davon zu überzeugen, dass die Malariaparasiten ausschliesslich nur im Blute Malariakranker vorhanden sind.

Aus dem Blutbefund ist aber nicht nur allein das Vorhandensein einer Malaria-Infection im Allgemeinen zu diagnosticiren, sondern es ist auch möglich, die Art des Fiebers, den Typus, oft selbst die beiläufige Schwere der Anfälle zu bestimmen. Allerdings ist diese detaillirte Verwerthung des Blutbefundes nur demjenigen in vollem Maasse zugänglich, der schon eine grössere Uebung hinter sich hat und mit allen Formen der Parasiten vollständig vertraut ist.

Golgi war es, welcher, nachdem er die Parasiten von einander zu unterscheiden gelernt hatte, diese Kenntniss dazu verwerthete, genaue Diagnosen in Bezug auf Fiebertypus, Zeit des Anfalles, Schwere desselben etc. zu stellen. Seither haben seine Mittheilungen immer mehr Bestätigungen gefunden und ich kann dieselben nur vermehren, indem auch ich nach Golgi's Angaben in vielen Fällen dazu gelangt bin, aus dem Blutbefund den Fall klar zu analysiren.

Die wenigen Widersprüche, welche Golgi gefunden hat, rühren von solchen Beobachtern her, welche in Folge zu geringen Materials unmöglich in den Stand gesetzt sein konnten, über diese Dinge ein massgebendes Urtheil abzugeben.

Es ist natürlich, dass wir gegenwärtig nach der allmäligen Erweiterung unserer Kenntnisse, welche in letzter Zeit durch die Arbeiten von Marchiafava und Bignami abermals eine wesentliche Förderung erfahren haben, neben den ursprünglichen Golgi'schen Angaben auch die Errungenschaften der späteren Zeit in Rechnung zu ziehen haben.

Ich unterlasse es, eine eingehende Erörterung der Typusdiagnosen zu geben, denn ich müsste das Meiste von dem, was in der speciellen Charakteristik der Parasitenarten schon ausführlich mitgetheilt worden ist, wiederholen, was ich lieber vermeiden möchte. Aus den in dem betreffenden Abschnitte befindlichen Beschreibungen vermag Jedermann dasjenige zu entnehmen, was zur Diagnostik der Arten nothwendig ist.

Ich will nur mit wenigen Worten auf jene Punkte hinweisen, welche hauptsächlich in Betracht zu kommen haben.

Wenn man einen positiven Parasitenbefund erhoben hat, so trachte man, zunächst zu entscheiden, ob die Parasitenarten der ersten Gruppe (nicht halbmondbildende), oder jene der zweiten Gruppe (halbmondbildende), oder ob eventuell beide im Blute zugegen sind. Der Geübte hat das in kurzer Zeit entschieden, indem vorwiegend grössere pigmentirte, endoglobuläre Formen ihn auf die erste Gruppe, hingegen zahlreiche kleine und schwach oder nicht pigmentirte auf die zweite Gruppe aufmerksam machen; sind vollends Halbmonde oder Sphären dieser Reihe (welche man an dem scharfen, oft doppelten Contour, an dem eigenthümlichen Blutkörperrest, an der häufig kranzförmigen Anordnung des Pigmentes, an den randständigen »Knospen« auch bei geringer Uebung sofort von den sphärischen Körpern der Tertian- und Quartanparasiten unterscheiden kann), vorhanden, dann ist es sofort entschieden, dass die zweite Gruppe vertreten ist.

Die beiden Arten der ersten Gruppe differenzirt man hierauf, indem man die Lebhaftigkeit der amöboiden Bewegungen, die Form und Farbe der inficirten Blutkörperchen und, falls solche vorhanden sind, die Form der Sporulationskörper, die Grösse, Anzahl und Structur der Sporen in Betracht zieht. Wenn auch die Art erkannt worden ist, um die es sich in dem vorliegenden Falle handelt, dann sucht man zu erfahren, ob eine Generation, oder ob mehrere Generationen derselben da sind. Dies ist für den Anfänger am allerschwersten zu entscheiden, weil er sich leicht durch die sterilen, die Anfälle überlebenden grossen Formen, dann durch geringe Grössenunterschiede zwischen den Individuen derselben Generation verwirren lässt, so dass er schliesslich glaubt, alle Stadien vor sich zu sehen, also unzählige Generationen im Blute zu haben, während in Wirklichkeit vielleicht blos zwei oder gar nur eine vorhanden ist.

Man halte hier fest, dass man es mit einem Lebewesen zu thun hat, welches nicht in allen seinen Phasen mit Formeln von mathematischer Genauigkeit zu berechnen ist, sondern welches in merklichen Breiten Schwankungen zeigt; der Schluss, den man zieht, muss also auf dem Durchschnitt der vorhandenen Formen beruhen, und er darf sich nicht durch vereinzelte Extreme auf falsche Fährte leiten lassen.

Der Bestimmung der Anzahl der Generationen folgt die beiläufige Beurtheilung des Entwicklungsgrades der Mehrheit der vorhandenen Parasiten, denn, kennt man diesen, dann ist es auch nicht schwer, den annähernden Termin der Sporulationen, also des Paroxysmus, zu berechnen. Der Entwicklungsgrad wird nach der Grösse, der Beweglich-

keit und der Pigmentirung bestimmt. Die Schwere des Anfalles ist nach Golgi der Zahl der Parasiten proportional*).

Aehnlich geht man vor, wenn es sich um Parasiten der zweiten Gruppe handelt. Begreiflicherweise wird die Beurtheilung bei den Mischinfectionen etwas complicirter, doch sind die Schwierigkeiten in den meisten Fällen keine unübersteiglichen.

Wenden wir uns nun zu dem negativen Blutbefund. Es ist mir ebenso wie anderen Beobachtern (es ist besonders Bacelli, welcher sich mit dieser Seite der Frage beschäftigt hat) vorgekommen, dass ich trotz wiederholten fleissigen Suchens im Blute von Kranken, welche nach allen Symptomen, nach dem Verlaufe der Krankheit, nach der Chininwirkung, an Malaria litten, keine Parasiten finden konnte; diese Fälle waren freilich sehr spärlich, im Ganzen drei auf circa 130 positive.

Dass negative Befunde im Allgemeinen von wenig Bedeutung sind, das hat sich bei anderen Gelegenheiten wiederholt erwiesen. Die Malariaparasiten betreffend ist noch zu erwähnen, dass man bei ganz frischer Infection, also während der ersten Krankheitstage, die Parasiten manchmal vermisst; dies gilt auch für die Fälle, welche durch Einspritzung von Malariablut experimentell erzeugt worden sind.

Dies liegt entweder daran, dass die Parasiten während der ersten Tage nur in geringer Menge vorhanden und in Folge dessen schwerer zu finden sind, oder dass sie nicht gleich von Anfang an ins circulirende Blut gerathen.

Für die sichere Feststellung des Sachverhaltes ist es also empfehlenswerth, falls die Untersuchung einmal negativ geblieben ist, noch einen oder mehrere Paroxysmen abzuwarten und darauf die Untersuchung zu besonders günstiger Zeit (vor dem Paroxysmus) zu wiederholen; in diesen Fällen fände vielleicht auch die Milzpunction Berechtigung.

Ferner bleibe es hier nicht unerwähnt, dass man in Malariagegenden, wo die Malaria eine Hauptrolle in der ärztlichen Praxis spielt, sehr dazu geneigt ist, verschiedenste pathologische Zustände, deren Natur nicht anders zu erklären geht, der Malaria zuzuschreiben.

---

*) Im Allgemeinen kann ich auch diese Regel Golgi's bestätigen, jedoch muss zugegeben werden, dass die individuelle Disposition, vielleicht auch die Virulenz der Parasiten, die Heftigkeit des Anfalls wesentlich mit beeinflusst.

Ich will nicht die ausserordentlich proteiforme Gestaltung der Malariasymptome anzweifeln, denn ich hatte ja selbst Gelegenheit genug, dieselbe zu bestätigen, dass es aber zu viel verlangt ist, bei einem fieberhaften Gastricismus, bei fieberhafter Cholelithiasis, bei Sepsis etc. Malariaparasiten nachzuweisen, das wird Jedermann zugeben müssen; und gerade solche, in ihren abgeschwächten oder verschwommenen Formen sehr an Malaria erinnernde fremde Krankheitszustände sind es, welche in Fiebergegenden begreiflicherweise oft falsch diagnosticirt werden. Thut vollends noch das Chinin seine Schuldigkeit, dann wird an der Richtigkeit der Diagnose keinen Augenblick mehr gezweifelt und die negative Parasitenstatistik ist um einen Fall vermehrt. Wie vorsichtig man also hier sein muss, wie sorgfältig man die übrigen Symptome mit dem Blutbefund zusammenstimmen muss, das bedarf keiner weiteren Beleuchtung.

Bei allgemeiner Verbreitung der Blutuntersuchung wird die Diagnostik der Malaria in den Fiebergegenden einen ganz unabsehbaren Vortheil gewinnen, dem Arzte wird es gegönnt sein, auf Grund eines positiven, untrüglichen Befundes eine feste, unumstössliche Diagnose zu stellen und demnach die Therapie zu bestimmen. Das tage- und wochenlange Schwanken: ob Typhus, ob Malaria oder Sepsis? wird damit viel seltener werden, als es bisher der Fall war.

Aber nicht blos für die Aerzte der Malariaorte, auch und beinahe in nicht geringerem Maasse, für alle Aerzte ist die Kenntniss der Parasiten von grossem Nutzen, denn es gibt eine ganze Reihe von Krankheiten, welche zuweilen die Larve der typischen Intermittens annehmen, also einer Malariaform, welche sporadisch immer und überall vorkommen kann. Ich will nicht in Einzelheiten eingehen, sondern nur daran erinnern, wie häufig die occulte Sepsis durch Tage, ja durch Wochen ein reines typisches Fieber producirt, welches quotidian, auch tertian sein kann; dasselbe gilt für die Miliartuberculose. Auch bei beginnendem Typhus abdominalis, bei Pneumonie, Sarcomatose, Unterleibstumoren, Cholelithiasis, kommen typische Fieber nicht allzu selten vor.

In allen diesen Fällen ist eine Blutuntersuchung und die Ausschliessung der Malaria ein dringendes Bedürfniss. Aus diesen kurzen Bemerkungen erhellt gleichwohl zur Genüge, wie rasch sich die relativ junge Entdeckung Laveran's einen hervorragenden und gesicherten Platz in der Diagnostik der inneren Krankheiten errungen hat.

VIII.

Ueber das Causalverhältniss zwischen den Malariaparasiten und den Krankheitssymptomen.

Nachdem wir die Malariaparasiten von dem morphologischen Standpunkte aus betrachtet haben, wollen wir noch der Frage näher treten, ob und inwieferne sich die Krankheitssymptome der Malaria durch die Anwesenheit der genannten Mikrobien im Blute erklären lassen; ob es also gegenwärtig schon möglich ist, gestützt auf die neue Errungenschaft, die Theorie der Malaria vom Grunde auf neu zu errichten und in befriedigender Weise an die Stelle der früheren Theorien zu setzen, oder ob dies noch nicht oder nur theilweise der Fall ist?

Zwei wichtige und, wie ich glaube, mit die wichtigsten Symptome der Malaria sind durch die Malariaparasiten schon heute als vollständig aufgeklärt anzusehen und dies sind die Anämie und Melanämie.

Vor der Entdeckung Laveran's bildete die Erklärung der Melanämie, welcher man als dem primären Moment von jeher instinctiv das grössere Interesse zugewendet hatte, den Klinikern wie den Pathologen die allergrössten Schwierigkeiten und es wurde viel Scharfsinn darauf verwendet, hier die richtige Lösung zu finden — mit welchem Resultat, das haben wir in einem früheren Abschnitt gesehen.

Heute erklärt sich die Melanämie in überzeugendster, unwiderleglicher Weise damit, dass die Parasiten das Hämoglobin, von welchem sie sich nähren, mittelst ihres Stoffwechsels in Melanin umsetzen. Das Melanin ist also nichts Anderes als der unverdaute Nahrungsrückstand, welcher sich im Leibe der Parasiten bildet und anhäuft; die Körnchen und Stäbchen können füglich, obwohl sie nicht ausgestossen werden, als Fäcalien bezeichnet werden; denn es spricht nichts dafür, dass sie als »Reservenahrung« aufgestapelt wären.

Es scheint, dass das Hämoglobin im Leibe der Parasiten mehrere Zersetzungsstufen durchwandelt, ehe es schliesslich das schwarze Pigment bildet; es war schon erwähnt, dass man unter den Pigmentkörnchen alle Uebergangsfarben zwischen der Hämoglobinfarbe und dem Schwarz

des fertigen Pigments sehen kann, und diese verschiedenen Farben bedeuten wohl die Stufenfolge der chemischen Umwandlung.

Nach der Sporulation der Parasiten bleibt das Pigment — sei es in einem Häufchen concentrirt oder in Stäbchen zerstreut als todter Restkörper übrig, dessen sich alsbald die Leukocyten bemächtigen. Meistens sind es die polynucleären, oder besser die polymorphkernigen Leukocyten, deren Plasma die Pigmentkörner, manchmal blos als feinste Stäubchen, häufiger als mehr oder weniger derbe Klumpen enthält. Oft sieht man erstaunlich viel Pigment im Leibe eines einzigen Leukocyten.

Die Leukocyten können erst dann Pigment aufnehmen, wenn solches frei im Plasma schwimmt; dass dies hauptsächlich zur Zeit des Anfalls geschieht, das hängt mit der Sporulation zusammen, und man sieht in Folge dessen während und nach den Anfällen die zahlreichsten melaniferen Leukocyten.

Es ist ferner erwähnenswerth, dass man während der Fieberanfälle im Fingerblute häufig melanifere Leukocyten sieht, ohne dass man neben den unpigmentirten kleinen amöboiden Körperchen pigmentirte Parasiten entdecken könnte. Diese, den Anfänger überraschende Erscheinung rührt davon her, dass, wie schon einmal erwähnt war, in den inneren Organen sich pigmentirte Sporulationskörper befinden können, während im peripheren Blute keine Spur von ihnen zu sehen ist.

Im Allgemeinen spielen die melaniferen Leukocyten eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Malaria, indem man oft in die Lage kommt, aus ihnen allein den diagnostischen Schluss ziehen zu müssen. Dies ist besonders bei den fieberfreien Intervallen der Sommerfieber der Fall, wenn die Halbmondkörper sehr spärlich sind, es kommt aber auch bei den leichten Quartan- und Tertianfiebern nicht selten vor, dass man in den Apyrexien eher einen pigmentirten Leukocyten als einen Parasiten findet.

Die Anämie erklärt sich in ebenso unanfechtbarer Weise, wie die Melanämie, indem wir uns direct davon überzeugen können, dass durch die Parasiten die inficirten Blutkörperchen aufgezehrt und zerstört werden; es ist ferner auch klar, dass je grösser die Menge der Parasiten ist, um so mehr Blutkörperchen der Zerstörung anheimfallen und die erfolgende Anämie umso beträchtlicher wird.

Durch geeignete Färbungsart — besonders durch die von mir verwendete Pikrinessigsäure - Fixirung findet man, dass die inficirten

Blutkörperchen in ihrem Inneren wie zerklüftet aussehen; es ist wohl möglich, dass es sich hier um einen Zersetzungsvorgang, vielleicht um eine Gerinnung handelt, welche durch den Parasiten oder vielmehr durch seine giftigen Producte in dem Hämoglobin des Blutkörperchens angefacht wird. Ferner habe ich in dem Blute, namentlich der perniciösen Formen, häufig nicht inficirte Blutkörperchen gesehen, welche dennoch geschädigt waren, indem sich in ihnen (Färbung mit Methylenblau) zahlreiche Pünktchen färbten (Taf. IV, Fig. 68). Diese Degenerationsart der rothen Blutkörperchen ist bekanntlich von Ehrlich beschrieben worden. Es ist möglich, dass diese Schädigung nicht inficirter Blutkörperchen durch das Parasitengift, welches in dem Plasma gelöst ist, zu Stande kommen könnte.

So sehen wir, dass die rothen Blutkörperchen bei Malariakranken auf zweierlei Weise angegriffen werden, jedoch überwiegt bei weitem ihre Vernichtung durch directe Invasion der Parasiten als durch das gelöste Gift.

Die Anämie kann bei der Malaria einen sehr bedeutenden Grad erreichen. Wir verdanken diesbezüglich sehr gründliche Untersuchungen dem französischen Forscher Kelsch[66]), welcher sich überhaupt in der Malarialehre nach den verschiedensten Richtungen hin auf das erfolgreichste bethätigt hat.

Kelsch sah Verminderung der rothen Blutkörperchen bis zu 500.000 per Cubik-Millimeter; diese Verminderung erfolgt nach dem genannten Autor nicht in gleichmässiger Weise, sondern sie soll zu Beginn der Krankheit, also während der ersten Anfälle, wesentlich grösser sein, als während der späteren Anfälle. So sah Kelsch bei einem Manne die Zahl der Blutkörperchen sich im Laufe von vier Tagen um 2,000.000 vermindern*).

In letzter Zeit hat Dionisi[122]) gleichfalls Bestimmungen der Blutkörperchenzahl bei Malariakranken angestellt und er konnte nach einzelnen perniciösen Anfällen eine Verminderung um 500.000 bis zu 1,000.000 constatiren.

Hayem und Halla[123]) fanden Herabminderungen der Blutkörperchenzahl auf 1,182.760, resp. 2,800.000. Ich habe bei einem Theile der von mir beobachteten Malariakranken Hämoglobinmessungen und Blutkörperchenzählungen vorgenommen und konnte in jedem

---

*) Es sei ein- für allemal bemerkt, dass die Zahlen der Blutkörperchen sich immer auf Cubik-Millimeter, die Hämoglobinprocente auf v. Fleischl's Hämometer beziehen.

Falle eine bedeutende Herabminderung beider Zahlen gegen die Norm finden, und zwar in der Weise, dass die Verarmung des Blutes an Blutkörperchen, wie an Hämoglobin parallel ging, also das Bild einer einfachen Anämie darbot. Ich erlaube mir, einige diesbezügliche Zahlen mitzutheilen.

Bei einem Manne, M., mit perniciöser Tertiana constatirte ich am vierten Krankheitstage: Hämoglobingehalt 60 Procent, Blutkörperchenzahl 3,131.250; am siebenten Krankheitstage: Hämoglobin 45 Procent, Blutkörperchenzahl 2,112.500.

Zwischen den beiden Tagen lag ein Anfall und der Patient verlor in demselben 15 Procent Hämoglobin und circa 1,000.000 Blutkörperchen.

Bei einem zweiten Kranken, F., constatirte ich an dem vierten Krankheitstage (täglich ein Anfall, von echter Quotidiana und pigmentlosen Parasiten herrührend): Hämoglobin 100 Procent, Blutkörperchen 4,978.000; zwei Tage später (dazwischen zwei Anfälle): Hämoglobin 85 Procent, Blutkörperchenzahl 4,012.000; nach weiteren zwei Tagen (ohne dass indessen Anfälle erfolgt wären): Hämoglobin 60 Procent, Blutkörperchenzahl 3,310.000.

Bei diesem Kranken war es auffallend, dass, trotzdem schon drei Anfälle vorangegangen waren, der Blutbefund sich normal erwies, und dass später, ohne dazwischenliegende Anfälle, eine Verminderung der indessen schon reducirten Blutbestandtheile erfolgte. Das Erstere erklärt sich wahrscheinlich aus der geringen Menge der gefundenen Parasiten, für die letztere Erscheinung ziehe ich meine schon vorhin geäusserte Vermuthung, dass die Blutkörperchen auch durch das gelöste Gift der Parasiten Schaden leiden, als die mögliche Ursache heran.

Die Angabe von Kelsch und Kiener[98] (Seite 543), dass nach Aufhören der Fieberparoxysmen die Zahl der rothen Blutkörperchen rascher steigt als der Hämoglobingehalt, dass der Blutbefund zur Zeit der Reconvalescenz also ein sehr chlorotischer wird, habe ich nicht in genau derselben Weise beobachten können, sondern ich fand, dass der Hämoglobingehalt noch mehrere Tage nach den letzten Fieberparoxysmen noch weiter absank, während die Zahl der rothen Blutkörperchen in die Höhe ging.

So z. B. fand ich bei dem Manne, P., welcher längere Zeit hindurch an quotidianem Fieber (mit Quotidianformen ohne Pigment) litt: Hämoglobin 65 Procent, Blutkörperchenzahl 2,544.000; drei Tage darauf, welche fieberfrei waren: Hämoglobin 45 Procent, Blutkörperchenzahl 3,711.000.

Der Hämoglobingehalt fiel also um 20 Procent, während die Zahl der Blutkörperchen um 1,200.000 anstieg.

Bei M., welcher durch drei Wochen an irregulärem Fieber litt (pigmentlose Quotidianformen): Hämoglobin 65 Procent, Blutkörperchenzahl 2,717.000; fünf fieberfreie Tage darauf: Hämoglobin 55 Procent, Blutkörperchenzahl 3,191.000.

Es stellte sich also der Verlust an Hämoglobin auf 10 Procent, während der Gewinn an Blutkörperchen nahezu 500.000 betrug.

Bei St., welcher seit drei Wochen an typischer Tertiana (Golgischer Form) litt, fand sich: Hämoglobin 55 Procent, Blutkörperzahl 2,476.000; drei fieberfreie Tage darauf (nur einmal Temperatursteigerung auf 38·2 Grad): Hämoglobin 40 Procent, Blutkörperzahl 2,650.000.

Also ein Verlust an Hämoglobin von 15 Procent, während die rothen Blutkörperchen wenig — circa 200.000 — profitirt haben.

Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, woher dieses paradoxe Verhalten kommen könnte. Das Eine steht fest, dass nach Cessiren der Anfälle sich rasch neue Blutkörperchen bilden. (Kelsch und Kiener, wie Marchiafava und Celli, haben manchmal auch kernhaltige rothe Blutkörperchen nachgewiesen.) Der Verlust an Hämoglobin wird, wie wir gesehen haben, nicht blos nicht wettgemacht, sondern er vergrössert sich noch eine Zeit lang.

Ich kann jedoch das genannte Verhalten nicht als durchgehende Regel ansehen, denn in anderen Fällen hielt die Regeneration des Hämoglobin Schritt mit der Zunahme der Blutkörperchen. So z. B. zeigte das Blut des Mannes G., nach dreiwöchentlichem Fiebern (Mischinfection von Tertiana und pigmentloser Quotidiana): Hämoglobin 42 Procent, Blutkörperzahl 2,217.000; eilf Tage später, während welcher die Temperatur nur einmal 38·4 Grad erreichte: Hämoglobin 65 Procent, Blutkörperzahl 3,087.000, also wies Hämoglobin ein Plus von 23 Procent, die Erythrocyten ein Plus von circa 900.000 auf.

Das dritte Hauptsymptom der Malaria, das Fieber oder der Fieberparoxysmus mit seinen typischen oder atypischen Formationen kann, mit unseren heutigen Kenntnissen von den Malariaparasiten, nicht in so befriedigender Weise erklärt werden, wie dies bei der Melanämie und Anämie der Fall ist. Unsere Vermuthungen werden aber schon durch die bisher vorliegenden Thatsachen nach einer ganz bestimmten Richtung hin geführt, und es ist mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass mit der noch ausstehenden Erfüllung einiger Postulate diese Fährte sich als die richtige erweisen wird.

Unter diesen pfadweisenden Thatsachen ist zu allererst das von Golgi gefundene Zusammenfallen der Sporulation mit dem Fieberanfall bei der Quartana und Tertiana, welches Zusammenfallen von Marchiafava und Celli auch für die echten Quotidianparasiten bestätigt worden ist, zu nennen.

Es war wohl kein zu kühner Schritt und eine nicht ganz unberechtigte Anwendung des in der Naturwissenschaft sonst nicht gut accreditirten »post hoc ergo propter hoc« die Fieberparoxysmen mit der Massensporulation der Parasiten in causalen Verband zu bringen.

Golgi stellt die Sache so dar, dass in Folge des Berstens der Sporenkörper massenhaft Sporen und höchst wahrscheinlich auch andere, in den Parasiten gebildete, für den Menschen giftige Substanzen in das Blut gelangen, welche schädlichen Körper insgesammt den Paroxysmus auslösen.

Diese Auffassung ist durch die zahlreichen Bestätigungen bezüglich des häufigen Zusammentreffens der Sporulation mit dem Fieberanfall gestützt, es stehen ihr aber andererseits einige Thatsachen gegenüber, welche vorderhand nicht aufgeklärt sind; diese sind das Vorkommen von Paroxysmen, ohne dass Sporulationen, ja ohne dass — wie in den ersten Fiebertagen — überhaupt Parasiten im Blute gefunden werden.

Der letzte Umstand ist es, auf welchen Bacelli[124]) ein besonderes Gewicht legt; zur Beleuchtung desselben theilte er vor Kurzem wieder einen Fall von Status perniciosus mit Hämoglobinurie mit, in welchem keine Parasiten gefunden wurden, dessen Malarianatur aber durch den Erfolg der Chinintherapie gewährleistet war. Es besteht jedoch in der Krankengeschichte der Widerspruch, dass am 22. November nach vielen Untersuchungen spärliche pigmentirte Leukocyten und amöboide Parasiten gefunden worden seien. Somit kann dieser Fall nicht als vollständig maassgebend betrachtet werden, wenn auch andererseits das Eine zugestanden werden muss, dass die Schwere der Erkrankung mit dem geringen nur an einem Tage notirten Parasitenbefund in auffallendem Missverhältniss steht*).

---

*) Auch E. Grawitz[125]) beobachtete einen Fall von Malaria biliosa haemoglobinurica ohne Parasiten im Blute; es muss aber fraglich erscheinen, ob es sich bei diesem Kranken nicht bloss um eine Folgekrankheit früherer Infectionen gehandelt hat.

Gegenüber solchen Fällen, in welchen für die Dauer gar keine Parasiten gefunden worden sind, müssen wir, wie schon einmal erwähnt war, bezüglich der Diagnose einer Malaria besonders rigoros vorgehen; wir müssen uns vor Augen halten, dass einer sehr gewaltigen Zahl von positiven bloss eine verschwindend kleine an negativen Befunden gegenübersteht, und dass die letztere gewiss noch weiter zusammenschmelzen würde, wenn das Blut der inneren Organe, in welchem die Parasiten meistens zahlreicher und in entwickelteren Formen enthalten sind, untersucht worden wäre. Es ist ferner gegenwärtig noch nicht in vollem Umfang erkannt, welche Folgen die Parasiteninvasion nach sich ziehen kann, nachdem die Urheber selbst wieder verschwunden sind; zwar kennen wir ja einige dieser Folgen — die Malariakachexie mit dem Fieberkuchen, die chlorotische, unter Umständen perniciös anämische Blutbeschaffenheit, das postmalarische Delirium, die postmalarische Hämoglobinurie etc. —, allein es ist noch gar nicht ausgemacht, dass dies die alleinigen Consequenzen der vergangenen Parasiteninvasion seien, und dass nicht noch andere Zustände, welche einen mehr acuten Charakter tragen, unter Umständen dahin zu rechnen seien. So geben die Italiener, auch Sakharoff, eine Febris secundaria post malariam an, ein Fieber, welches den Parasitenbefund um einige Tage, ja um Wochen überdauert, und welches auf Chinin nicht reagirt. Wenn ich auch dieses Secundärfieber, welches übrigens nicht häufig vorzukommen scheint, nicht beobachtet habe, so kann ich doch auf eine andere, der Parasiteninfection folgende, schon vorhin erwähnte Thatsache hinweisen, nämlich auf die Abnahme des Hämoglobingehaltes nach Abschluss der Paroxysmen als auf einen Zustand, welcher ganz bestimmt als eine Nachwirkung der verschwundenen Parasiten aufzufassen ist. Ich sprach an jener Stelle die Vermuthung aus, dass es sich um die Wirkung des im Blute gelösten, noch nicht vollständig ausgeschiedenen Giftes handeln dürfte.

Wie wir gesehen haben, nimmt auch Golgi an, dass in den Sporulationskörpern ein Gift vorhanden sein dürfte, welches den Paroxysmus auslöst; bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse, namentlich auf bakteriologischem Gebiete, dürfte diese Annahme wohl kaum auf Widerspruch stossen, und dies umsoweniger, als schon gegenwärtig einige Thatsachen bekannt sind, welche darauf hinweisen, dass die Paroxysmen der Malaria von der Elimination von giftigen Substanzen begleitet oder gefolgt sind.

Von Roque und Lemoine [126]) rührt die Angabe her, dass der Harn, welcher nach dem Fieber gelassen wird, auf Kaninchen besonders

giftig wirkt, während der vor und im Laufe des Fiebers gelassene Harn wesentlich geringere Giftwirkung ausübt.

Ferner hat Queirolo [127]) Kaninchen durch Einspritzung mit dem Schweisse Malariakranker tödten können.

Die angeführten Anhaltspunkte für eine Giftproduction durch die Malariaparasiten sind zwar noch recht dürftig, allein sie zeigen dennoch schon so viel, dass die Voraussetzung einer giftigen, durch die Parasiten erzeugten Substanz nicht vollständig der Grundlage entbehrt.

In seiner Wirkung steht dieses Gift sehr nahe dem Gifte, welches die Parasiten der Sepsis, die, wie es scheint, hauptsächlich Streptococcen sind, produciren.

In der That zeigen die klinischen Bilder der Malaria und der Sepsis Aehnlichkeiten, welche es gerechtfertigt erscheinen lassen, auf eine nahe Beziehung zwischen den krankmachenden Stoffen der beiden Krankheiten zurückzuschliessen.

Nicht allein, dass die Schüttelfröste mit Fieber und nachfolgendem Schweiss zu den klinischen Hauptsymptomen der beiden Krankheiten gehören, sondern wir finden bei der Sepsis ebensowohl wie bei der Malaria auch Aehnlichkeiten zwischen den begleitenden Symptomen: so gehören Erscheinungen von Seite des Magens und Darmes, wie Erbrechen, Diarrhöe, Gastroduodenalkatarrh mit consecutivem Icterus ebensowohl zu dem Bilde der Sepsis wie zu jenem der Malaria; auch ist der Malariaparoxysmus gewöhnlich von Dyspnoë begleitet, gleichwie die septischen Anfälle; selbst Ecchymosen der Haut sind bei Malariafiebern wiederholt beobachtet worden, wodurch diese das täuschend ähnliche Bild der Sepsis geboten haben.

Diese Analogien zwischen den beiden Krankheitsformen können uns heute aber nicht mehr überraschen, denn bei beiden Zuständen handelt es sich im Grunde um analoge Vorgänge im Organismus, indem bei der Sepsis eine Infection der Blutmasse mit Spaltpilzen und ihren giftigen Producten, und bei der Malaria eine Infection des Blutes mit Protozoën und ihren Producten stattfindet.

Wir können die Malaria füglich als eine Protozoënsepsis betrachten und sie der gewöhnlichen Spaltpilzsepsis gegenüberstellen.

Ebenso, wie wir die septischen Fieberparoxysmen (Schüttelfrost, Erbrechen, Fieber, Dyspnoë) auf eine Reizung der medullären Centren, den septischen Icterus, die Diarrhöen auf Darmschleimhautreizung durch das septische Bakteriengift zurückführen, so müssen wir die

analogen Erscheinungen der Malaria mit der Wirkung des Protozoëngiftes auf die genannten Centralorgane und Schleimhäute zu erklären suchen.

Auf diese Weise gelangt auch die alte Theorie über den nervösen Ursprung der Malariaparoxysmen wieder einigermaassen in den Vordergrund, allerdings nicht in dem Sinne von Trousseau[97]), welcher die Malaria direct als Neurose bezeichnet hat, sondern eher in dem Sinne Griesinger's[128]), welcher sich im Jahre 1864 mit bewunderungswürdigem Scharfsinne folgendermaassen geäussert hat: »Die Ursache der Periodicität der Fieber kann demnach nicht, wie man früher vielfach versuchte, auf die Disposition der Nervenapparate zu rhythmischen Lebensäusserungen überhaupt zurückgeführt werden, sondern es muss — wenigstens nach dem gegenwärtigen, freilich sehr lückenhaften Stande unseres Wissens über die Ursachen der Wärme — im Blute periodisch etwas geschehen, was mit erhöhter Wärmebildung verbunden ist.«

Die Zukunft hat Griesinger glänzend Recht gegeben, denn dieses periodisch geschehende »Etwas« im Blute zur Zeit der Paroxysmen hat sich, wie wir gesehen haben, als die in mehr oder minder regelmässigen Zwischenräumen erfolgenden Sporulationen der Malariaparasiten erwiesen.

Wie einfach sich der Fiebertypus aus der Evolutionszeit der vorhandenen Parasitenart erklärt, das ist wiederholt erwähnt worden. Auch der Typuswechsel, für den früher gar keine Raison zu fassen war, ist mit dem Hinzukommen oder dem Absterben einer oder mehrerer Parasitengenerationen ausreichend erklärt. Es ist aber zu bemerken, dass wir über den Grund dieses Wechsels in der Zahl der Generationen mangelhafte Kenntniss haben; man sieht häufig, dass aus einer einfachen Tertiana durch Verdoppelung der Generation eine Tertiana duplex wird; warum und wieso diese Verdoppelung stattgefunden hat, das wissen wir nicht, noch weniger können wir darüber Aufschluss geben, weshalb die Generationen sich zwischeneinander so häufig gerade in 24stündigen Intervallen befinden.

Bei älteren Autoren finden wir angegeben — so auch bei Griesinger, dass aus einer Tertiana durch allmäliges Postponiren des Typus eine Quartana werden könne; es ist abzuwarten, ob gegenwärtig, bei den allgemein durchgeführten Temperaturmessungen, ein solcher Fall zur Beobachtung kommen wird.

Das Postponiren lässt sich zwanglos aus einer verlangsamten Entwicklung der Parasiten erklären; auch stösst der Ausfall einzelner

Generationen mit consecutivem Wechsel des Fiebertypus — z. B. aus Quartana duplex in Quartana simplex — auf kein Hinderniss in unserem Verständniss. Die Spontanheilung der Malaria ist ein häufiges Ereigniss, und es ist begreiflich, dass einzelne Generationen aus irgendwelchen, in ihnen oder im Organismus gelegenen Gründen isolirt zu Grunde gehen können.

Diese Arten des Typuswechsels, sowohl das Postponiren, als das Ausschalten eines Cyclus, lassen sich auch mittelst einer entsprechenden Chininverabreichung experimentell erzeugen.

Für die Milzschwellung, welche bei Malaria sehr selten vermisst wird, gelten die schon seit längerer Zeit bekannten pathologisch-histologischen Momente. Die Kenntniss der Malariaparasiten hat nach dieser Richtung hin neuerliche Untersuchungen zur Folge gehabt — so von Guarnieri, A. Bignami — deren Resultate gelegentlich der Phagocyten zur Sprache kommen werden.

Ein weiteres, nicht selten vorkommendes Symptom der Malariainfection ist die Hämoglobinurie.

Kelsch und Kiener[98]) (S. 383) haben nachgewiesen, dass bei jeder schweren Malaria, ja auch bei Malariakachexien, Hämoglobinurie zu beobachten ist, und sie nehmen aus diesem Grunde an, dass in dem Blutplasma jedes Malariakranken Hämoglobin gelöst sein dürfte.

Diese Annahme gewinnt sehr an Wahrscheinlichkeit, wenn wir in Betracht ziehen, dass die inficirten Blutkörperchen von den Parasiten nicht bis auf den letzten Rest der Hämaglobinsubstanz verzehrt werden, sondern dass meistens noch einige mehr oder minder gefärbte Trümmer der Blutkörperchen zurückbleiben (siehe auch den Vorgang der Excapsulationen Taf. II, Fig. 25, 26); es ist anzunehmen, dass das Hämoglobin dieser Reste in Lösung geht, und dass damit die nothwendige Bedingung zum Zustandekommen der Hämoglobinurie gegeben ist*).

Bastianelli und Bignami fanden bei mehreren Fieberfällen mit starker Hämoglobinurie stets die kleinen Formen der halbmondbildenden Parasiten im Blute und geben an, dass die inficirten Blutkörperchen farblos waren, also ihr Hämoglobin abgegeben hatten. Sie haben auch Fälle beobachtet, bei welchen die Recidive, gleichwie die entsprechenden Primärfieber, von Hämoglobinurie begleitet waren, woraus sie mit Berechtigung den Schluss ziehen, dass auch eine gewisse individuelle

*) Vielleicht kommen auch Läsionen des Nierenepithels in Betracht, die neuerdings wieder von Bignami hervorgehoben worden sind.

Disposition der Blutkörperchen (welche sich in der leichten Abgabe des Hämoglobin unter dem Einfluss der Parasiten äussern würde) Mitursache der Hämoglobinurie sei.

Dies mag für besonders schwere Fälle zugegeben sein, es darf aber nicht vergessen werden, dass, wie schon oben erwähnt war, Kelsch und Kiener die Hämoglobinurie als sehr häufige Erscheinung bei Malaria constatirt haben.

Ein anderes, gleichfalls sehr verbreitetes Symptom der Malariainfection besteht in einer heftigen Schmerzhaftigkeit der Extremitäten, besonders der Beine; es sind Knochenschmerzen, welche durch Beklopfen der Knochen oft gesteigert werden können. Diese Schmerzen erinnern an jene der Leukämiker, und wenn wir die gesteigerten Ansprüche an die Production des blutbildenden Knochenmarkes während der Malariainfection in Betracht ziehen und daran denken, wie zerfliesslich, stark hyperämisch, von grossen melaniferen Zellen strotzend, das Mark in Malarialeichen vorgefunden wird, dann werden wir die während der Krankheit vorhanden gewesene Empfindlichkeit der Knochen vollauf erklärt sehen.

Eine grosse Rolle spielen in schweren Malariainfectionen die cerebralen Symptome, welche sich als Delirien, Convulsionen, Paralysen und Coma manifestiren können.

An der Erklärung dieser Symptome durch Pigmentzellenthromben und durch weisse Thromben haben sich vor längerer Zeit Heschl, Planer, Frerichs u. A. betheiligt; Kelsch und Kiener fügten das Vorkommen von Endothelschwellungen an den kleinen Gehirngefässen mit consecutiver Verengerung des Lumens hinzu.

Jedoch lassen sich, wie schon Frerichs hervorgehoben hat, nicht alle Fälle von Coma malaricum durch die Verstopfung von Gehirngefässen mit Pigment erklären, weil die Autopsie in manchen Fällen von Coma kein oder nur wenig Pigment aufweist.

In diesem Punkte haben die Befunde von Marchiafava und Celli, welche ergeben, dass auch die mit kleinen amöboiden Parasiten inficirten Blutkörperchen ein Circulationshinderniss bilden, indem sie die Gefässwandungen, namentlich in den Gehirngefässen, besetzen (Taf. IV, Fig. 66), einige Aufklärung gebracht.

Erwähnenswerth sind auch die Untersuchungen von Bastianelli und Bignami über die capillären Blutungen aus thrombosirten kleinsten Arterien der weissen Substanz, welche bei Malariacoma häufig gefunden werden; die extravasirten Blutkörperchen erweisen sich als nicht inficirt, während die Gefässwandungen von inficirten Blutkörperchen

besetzt sind. Auch diese Beobachtung lehrt, dass die inficirten Blutkörperchen, vielleicht in Folge einer gewissen Klebrigkeit, an den Gefässwandungen festhaften und damit ein Circulationshinderniss verursachen.

Es mag sein, dass neben diesen anatomischen Störungen im Gebiete der Gehirngefässe auch noch giftige Stoffwechselproducte der Malariaparasiten zu der Entstehung der cerebralen Symptome beitragen.

In ähnlicher Weise, wie die letztgenannten Erscheinungen, erklären sich die Blutungen in die Retina, welche bei perniciösen Fiebern nicht selten sind, während die, seltener vorkommenden, multiplen Hämorrhagien der Haut vielleicht eher auf Giftwirkung zu beziehen wären.

Bei den unter choleraartigen Diarrhöen verlaufenden Malariafällen wurde von Bignami hochgradige Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut mit punktförmigen Hämorrhagien gefunden; mikroskopisch zeigte sich eine enorme Anhäufung von parasitenhältigen Blutkörperchen innerhalb der Blutgefässe, ausgebreitete oberflächliche Nekrotisirung der Schleimhaut und kleinzellige Infiltration.

Für einige seltenere Symptomencomplexe der Malaria, wie die algide, cardialgische, larvirt neuralgische Malaria, fehlt es bisher an ausreichenden Befunden, so dass wir diese keiner Besprechung unterziehen können.

Neben den eben erörterten speciellen Gesichtspunkten sind noch einige allgemeine in Betracht zu ziehen, welche sich auf die Schwere der Infection, auf die individuelle Disposition und auf die Toxicität des Virus beziehen.

Golgi stellte es als Regel auf, dass die Schwere der Anfälle mit der Menge der Parasiten parallel gehe.

Man hat nun in der That sehr oft Gelegenheit, die Richtigkeit dieser Regel zu bestätigen, indem man im Allgemeinen sehr zahlreichen Parasiten schwerere Anfälle folgen sieht, als es bei spärlichen Parasiten der Fall zu sein pflegt.

Die Golgi'sche Regel trifft in vielen, vielleicht in den meisten Fällen zu, man findet aber auch nicht wenige, in welchen sie sich nicht bewährt, besonders sieht man gar nicht selten die heftigsten Anfälle bei relativ spärlichem Parasitenbefund. Weit seltener ist das Umgekehrte der Fall.

Die Pathogenität der Parasiten im Auge behaltend, müssen wir in solchen paradoxen Fällen hauptsächlich an eine erhöhte individuelle Disposition denken. Diese könnte in einer erhöhten Reizbarkeit des

Nervensystems bestehen, oder in einer chemischen Beschaffenheit des Blutes, welche den Parasiten einen zur Production besonders giftiger Substanzen geeigneten Nährboden bieten würde. Ferner wäre auch eine verschieden heftige Toxicität der Parasiten selbst ins Auge zu fassen.

Dass diesen Momenten in der Malariainfection sicher eine Rolle zukommt, sieht man am deutlichsten in der Verschiedenheit des Krankheitsverlaufes unter scheinbar gleichen Verhältnissen.

So geschieht es z. B. nicht selten, dass bei manchen Kranken, welche mit den kleinen Quotidianparasiten inficirt sind, Spontanheilung eintritt, indem die Parasiten immer weniger werden und schliesslich ganz verschwinden, während andere Kranke, quantitativ und qualitativ mit gleicher Infection, unter rapider Vermehrung der Parasiten einen schweren Krankheitsverlauf durchmachen und eventuell auch, trotz energischer Therapie, zu Grunde gehen.

Dass die individuelle Disposition bei der Malaria eine hervorragende Rolle spielt, das ersehen wir aus den Mittheilungen von Aerzten, welche in tropischen Gegenden practiciren und dort Gelegenheit haben, die Morbidität und Mortalität der Eingebornen mit jener der eingewanderten Europäer zu vergleichen. So theilt Martin[130]), welcher durch sieben Jahre in Deli auf Sumatra practicirte, mit, dass dort die Europäer von den heftigsten Fieberformen ergriffen werden, während die Malaien, Javaner, besonders aber die Tamils (von der Coromandelküste) im Allgemeinen weit seltener als die Europäer, und wenn schon, dann meistens an den leichteren Formen, wie Quartana und Tertiana, erkranken.

Aehnliche Beobachtungen stellte Schellong[131]) in Finschhafen (Kaiser Wilhelmsland) an; wenn er auch selbst eine annähernde Immunität der eingeborenen Landesbevölkerung gegen Malaria in Abrede stellt, gibt er dennoch zu, dass sie eine geringere Disposition für die Krankheit zeigen als die Europäer.

Bei diesen Beobachtungen muss aber der verschärfende Umstand in Betracht gezogen werden, dass in jenen Ländern die Europäer an Nahrung, Wohnung, Kleidung und Beschäftigung hygienisch weit günstiger gestellt sind, als die einheimische Bevölkerung, dass ihre Erkrankungszahl sich also noch weit grösser, als es ohnehin schon der Fall ist, stellen würde, wenn sie nicht die genannten Vortheile, deren jeder für sich als partieller Malariaschutz betrachtet werden kann, geniessen würden.

Somit kann die persönliche Disposition neben der Zahl der Parasiten (dieselbe Art vorausgesetzt) die Schwere der Krankheit in maassgebender Weise beeinflussen.

Für die verschieden starke Toxicität der Parasiten besitzen wir keine directen Beweise, jedoch lässt sich dieselbe aus dem Umstande vermuthen, dass Personen, welche zu verschiedenen Zeiten an denselben Fieberformen erkranken, bald leichtere, bald schwerere Symptome aufweisen. Freilich lässt sich in diesen Fällen auch eine zeitlich erhöhte und verminderte Disposition annehmen; mit Sicherheit könnte die Frage der Toxicität also nur auf experimentellem Wege gelöst werden, und zwar auf Grund von Züchtungen, wozu es aber vorläufig noch nicht gekommen ist, oder durch Darstellung des hypothetischen Giftes aus dem Harn, Schweiss etc.

IX.

Spontanheilung der Malariafieber. — Phagocytismus. — Wirkung des Chinin auf die Malariaparasiten.

Dass zahlreiche Fälle von Malaria, und zwar sowohl leichte Wechselfieber, als schwerere, von den kleinen Parasitenformen herrührende Erkrankungen, spontan heilen können, besonders dann, wenn die Patienten unter günstige hygienische Verhältnisse gebracht werden, das ist seit lange her bekannt. Man sieht es gar nicht selten, dass die Krankheit, bald nachdem die Patienten ins Spital kommen, auch ohne dass Chinin oder sonst ein Mittel angewendet worden wäre, spontan verschwindet. Es erhellt daraus, wie vorsichtig man den therapeutischen Effect eines neuen Mittels gerade bei der Malaria beurtheilen muss, und dass sichere Schlüsse nur auf Grund eines bedeutenden Materials gezogen werden dürfen.

Die Ursache der Spontanheilung bei Spitalsbehandlung (oder auch bei häuslicher Behandlung) dürfte in allererster Linie der Bettruhe, der verbesserten Nahrung und der allgemeinen körperlichen Erholung zuzuschreiben sein, welche Factoren den Organismus im Kampfe gegen den eingedrungenen Feind kräftigen.

In zweiter Linie muss auch der Schutz gegen neuerliche Infection als ein wichtiger Factor mit in Betracht gezogen werden, jedoch ist

dabei zu bedenken, dass die Malaria für gewöhnlich eine Incubationsdauer von acht bis vierzehn Tagen hat, dass also die täglich etwa neu hinzutretende Infection nicht sofort zur Geltung kommen kann.

Bei der Spontanheilung nimmt die Zahl der Parasiten rapid ab und nach wenigen Tagen werden äusserst spärliche oder gar keine mehr gefunden.

Zum Beispiel:

J. L., 19 Jahre alt, hat angeblich seit vierzehn Tagen täglich einen Anfall; hatte früher nie Fieber. Er ist ein kräftiger Bursche, ziemlich blass, die Haut subikterisch, die Milz ist deutlich palpabel. Es besteht Milzschmerz und Abgeschlagenheit der Glieder.

6. October 1892, 10 Uhr a. m. Temperatur 36·5.

Blutbefund: 1. Grosse, pigmentirte Parasiten, welche beinahe Blutkörperchengrösse haben; das Pigment lebhaft schwärmend.

2. Ziemlich zahlreiche, die Blutkörperchen zur Hälfte ausfüllende, gleichfalls stark pigmentirte Parasiten. Die inficirten Blutkörperchen sind häufig gebläht und entfärbt.

Es ist also der Befund einer doppelten Tertiana, was auch mit den Angaben des Kranken stimmt.

3 Uhr p. m. Temperatur 37·0.

6 Uhr p. m. Temperatur 37·5 Der erwartete Anfall ist auch später nicht erfolgt; Nachts kein Schweiss.

7. October, 10 Uhr a. m., Temperatur 36·2.

Blutbefund: Derselbe wie gestern Nachmittags; dazu viele pigmentführende Leukocyten.

4 Uhr p. m. Temperatur 37·5.

Blutbefund: Aeusserst spärliche, grosse Parasiten.

6 Uhr p. m. Temperatur 38·0.

8. October, 10 Uhr a. m. Temperatur 36·3.

Blutbefund: Nach langem Suchen wird ein grosser, freier Parasit mit lebhafter Pigmentbewegung gefunden.

Patient ist ferner ohne Anfall geblieben; im Blute ist nichts mehr gefunden worden.

P., 47 Jahre alt, gibt an, seit vier Tagen täglich einen heftigen, typischen Anfall zu haben.

21. September, $^1/_2$4 Uhr p. m. Temperatur 40·3; Puls 120. Spannung unter der Norm. Leichter Icterus. Milz überragt den Rippenbogen um drei Querfinger.

Blutbefund: Wenige unpigmentirte, amöboide Parasiten.

22. September. Nachts war starker Schweiss.

9 Uhr a. m. Temperatur 35·8.

Blutbefund: Einzelne ruhende kleine Parasiten in Ringform; kein Pigment.

$^1/_2$5 Uhr p. m. Schüttelfrost. Temperatur 39·0.

$^1/_2$6 Uhr p. m. Temperatur 40·0. Schüttelfrost dauert noch an.

8 Uhr p. m. Temperatur 40·2.

23. September, 9 Uhr a. m. Temperatur 36·7. Patient sehr matt, die Milz hat seit gestern an Grösse zugenommen.

Blutbefund: Ganz spärliche, ruhende, kleine Parasiten in Ringform.

6 Uhr p. m. Fieberfrei.

24. September. Fieberfrei.

Blutbefund: Zwei pigmentführende Leukocyten, keine Parasiten.

28. September. Patient blieb seither fieberfrei.

Blutbefund: Halbmonde.

Hier sind also die kleinen unpigmentirten Quotidianparasiten vorhanden gewesen, welche sonst ohne energische Behandlung leicht ein perniciöses Fieber zur Folge haben können, während sie in diesem Falle, ohne jede Medication, spontan verschwunden sind, womit auch gleichzeitig die Fieberanfälle ausgeblieben sind.

Ueber die Art der Schutzmittel des Organismus gegen die Malariaparasiten sind wir durch Metschnikoff[32]) dahin belehrt worden, dass die Makrophagen der Milz und des Knochenmarks eine energische vernichtende Action gegen die Parasiten entwickeln. In der That fand auch A. Bignami[50]) in der Milz und in dem Knochenmark grosse einkernige Zellen, in welchen zahlreiche Parasiten, darunter auch häufig Sporulationskörper und selbst die ganzen inficirten Blutkörperchen eingeschlossen waren. In Gehirngefässen sollen die Endothelien gleichfalls eine, wenn auch wesentlich geringere phagocytäre Thätigkeit entwickeln.

Neben den mit gut tingirbarem Kern versehenen »Makrophagen« fand Bignami häufig auch solche, deren Kern nicht gefärbt war, welche also als nekrotische Phagocyten anzusehen sind. Diese nekrotischen Makrophagen mit Sporulationskörpern im Inneren haben Bignami zu seiner, schon einmal erwähnten Annahme veranlasst, dass die Recidiven von den Sporen erzeugt werden, welche aus den zerfallenden Zellen wieder losgekommen sind.

Die Häufigkeit der Phagocytenbefunde in den genannten Organen, namentlich aber das Gefressenwerden von ganzen Sporengruppen, verleiht Metschnikoff's Theorie in Bezug auf die Malaria eine ansehnliche Stütze, und es kann wohl kaum daran gezweifelt werden, dass der Phagocytose bei der Spontanheilung der Malaria eine wesentliche Rolle zufällt. Es wäre nur noch erwünscht, wenn durch Milzpunctionen erwiesen würde, dass die Phagocytose durch die Makrophagen nicht

erst post mortem zu Stande kommt, wie wir das an den Leukocyten des Blutes unter dem Mikroskop sehen.

Weniger Gewicht nämlich ist auf die so häufig gemachte Beobachtung der Phagocytose durch die Leukocyten des Blutes zu legen.

In Präparaten, welche man seit einer halben bis zu einer Stunde unter dem Mikroskop betrachtet, sieht man nämlich sehr oft, wie ein beweglicher Leukocyt einen freien Parasiten, welcher eventuell auch mit Geisselfäden versehen sein kann, nach und nach in seine Substanz einschliesst; die Pigmentbewegungen des Parasiten setzen sich im Leibe des Leukocyten noch eine geraume Zeit hindurch fort, dann hören sie aber auf und der Contour des Parasiten verliert sich immer mehr, bis schliesslich nur noch ein Pigmenthäufchen an den verschluckten Körper erinnert.

Dieser Vorgang scheint im circulirenden Blute nicht vorzukommen, weil man weder in frischen nativen Präparaten, noch in Trockenpräparaten je einen Leukocyten findet, welcher einen deutlich kenntlichen Parasiten im Leibe hätte. Dass nicht allein die Circulation des Blutes es ist, welche den Process der Phagocytose verhindert, das lässt sich aus dem Umstande schliessen, dass die Leukocyten, wenn auch keine Parasiten, so doch sehr häufig aufgenommenes Pigment enthalten, und dieses muss wohl auch im Circuliren gefressen worden sein. Immerhin ist es aber möglich, dass die verlangsamte Circulation in Milz und Knochenmark die Phagocytose an diesen Orten erleichtert.

Ein weiterer Umstand, welcher die Phagocytose der Malariaparasiten durch die circulirenden weissen Blutzellen höchst unwahrscheinlich macht, ist der, dass die Leukocyten bei der Malaria oft in verminderter Zahl gefunden werden.

Kelsch[132]) wies darauf hin, dass die Zahl der Leukocyten während der Anfälle eine rapide Verminderung erfährt, so dass das Zahlenverhältniss der weissen und rothen Blutkörperchen 1 : 2000 betragen kann. Wenn man bedenkt, dass die absolute Zahl der rothen Blutkörperchen gleichfalls sehr abgenommen hat, so wird sich die absolute Verminderung der weissen Blutkörperchen noch weit höher herausstellen, als jene Verhältnisszahl es ausdrückt. Auch in Fällen von Malariakachexie fand Kelsch starke Verminderung der Leukocyten, nur bei Fiebern mit perniciösen Symptomen ist von ihm stets eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten — bis 1 : 48 — constatirt worden.

Diese Differenz in dem Verhalten der Leukocyten in Malariafällen von gutartigem und von perniciösem Charakter ist unaufgeklärt und wäre weiterer genauer Erhebungen werth.

Dass die verschwundenen Leukocyten sich in der Milz aufhalten, das konnte Kelsch auch damit beweisen, dass nach kräftiger Faradisation und consecutiver Zusammenziehung dieses Organes die Zahl der Leukocyten im Blute gestiegen ist; eine bis zwei Stunden später stellten sich, mit der allmäligen neuerlichen Ausdehnung der Milz, die früheren Verhältnisse wieder her*).

Golgi, der die Phagocytose durch die weissen Blutkörperchen höher anschlägt, als ich es nach meinen Erfahrungen annehmen kann, glaubt in diesem Process einen Rhythmus zu finden, welcher dem Typus des Fiebers parallel geht. Er findet nämlich, dass die Phagocytose bei den Quartan- und Tertianfiebern mit dem Anfall beginnt, und dass sie ihn um drei bis vier Stunden überdauert; später werden die aufgenommenen Parasiten von den Leukocyten verdaut, und man könne schliesslich aus dem Grade der Veränderungen, welche die verschluckten Parasiten zeigen, beiläufig die seit dem Anfall verstrichene Zeit abschätzen.

Es sei jedoch bemerkt, dass Golgi selbst zugibt, im frischen Blute selten parasitenhältige Leukocyten zu sehen.

Ich selbst habe in vielen hundert gefärbten Präparaten in Leukocyten nie einen derartigen Einschluss, sondern immer blos Pigment auffinden können; es ist mir auch nicht gelungen, aus den melaniferen Leukocyten viel mehr zu schliessen, als dass überhaupt ein Fieberanfall vorhergegangen ist; den Zeitpunkt des Anfalles zu bestimmen, dazu schien es mir an verlässlichen Anhaltspunkten zu fehlen.

Dass die melaniferen Leukocyten zur Zeit des Anfalles und nach 12—24 Stunden (und später) nach demselben im Blute zu finden sind, das kann ich vollauf bestätigen, und ich glaube, dass diese pigment-

---

*) Vielleicht könnte man sich im Sinne der Phagocytentheorie vorstellen, dass zur Zeit des Malariaanfalles die Leukocyten sich in der Milz sammeln, um dort unter günstigeren Verhältnissen, als dies im circulirenden Blute der Fall ist, ihre parasitenvernichtende Thätigkeit zu entfalten, und dass Malariafälle, in denen es nicht zu dieser Recrutirung der Leukocyten kommt (aus welchen Ursachen, das wäre bisher unbekannt), in denen das Blut also an Leukocyten nicht verarmt, sondern im Verhältniss zu den rothen Blutkörperchen sogar reicher an ihnen wird, perniciös verlaufen. Diese Anmerkung erhebt nicht den Anspruch, als Erklärung der genannten Phänomene angesehen zu werden, sie diene blos als Anregung zu weiteren Untersuchungen.

haltigen Leukocyten nur deshalb während und nach dem Anfall erscheinen, weil nur zu dieser Zeit im Blute Pigment frei wird, welches aufzunehmen sie berufen sind, und dass demnach die Pigmentaufnahme im Blute nicht als eine »cyclische Function« sui generis der Leukocyten, sondern als einfache Consequenz der angeführten Umstände anzusehen ist.

Golgi fand auch in dem während des Anfalls aspirirten Milzblute oft viele grosse, stark pigmenthaltige Zellen (Makrophagen); leider fehlt die Angabe, ob auch eingeschlossene lebende Parasiten, oder überhaupt kenntliche Parasitenkörper zu sehen waren.

Marchiafava und Bignami[100]) fanden bei den Fiebern des malignen Tertianparasiten gleichfalls, dass die melaniferen Leukocyten hauptsächlich zur Zeit des Anfalls und kurz nach demselben in grösster Menge zu sehen sind. Bei mehrfacher Infection mit continuirlichem und remittirendem Fieber sahen sie die genannten Zellen aus leicht begreiflichen Gründen zu jeder Zeit in gleichmässiger Menge.

Die genannten Autoren scheinen den Phagocytismus durch die Leukocyten des Blutes gleichfalls nur auf eine Säuberung des Blutes von dem freigewordenen Pigment und von Parasitencadavern zu beziehen, während sie andererseits hervorheben, dass die grossen, granulirten, einkernigen Makrophagen der Milz, des Knochenmarks, ferner die Endothelzellen der Gehirngefässe, wie Metschnikoff, Guarnieri[134]), Bignami gezeigt haben und schon früher erwähnt wurde, thatsächlich ganze Parasiten, Sporulationskörper, ja selbst Messingkörperchen, oder entfärbte inficirte Blutkörperchen in sich aufnehmen.

Den Nutzeffect der Makrophagenthätigkeit sehen die genannten Verfasser jedoch durch den von Bignami erhobenen Umstand beeinträchtigt, dass viele der vollgefressenen Makrophagen, ehe sie noch die Sporen verdaut haben, wieder degeneriren.

Neben der Phagocytose dürften im Kampfe gegen die Parasiten noch andere Schutzmittel zur Geltung kommen, denn man sieht bei den spontan heilenden Fiebern — ebenso wie bei den mit Chinin behandelten — häufig die grossen freien Parasiten, welche wir als sterile Formen kennen gelernt haben, die also nicht dazu gelangen, Sporen zu bilden und ihre Art zu erhalten, sondern bald, vielleicht gleichfalls durch Phagocytose oder durch Zerfall, zu Grunde gehen.

Diese grossen sterilen Körper sind bei den Tertianparasiten besonders häufig anzutreffen; sie erhalten sich nach den einzelnen Fieber-

anfällen oder nach Ablauf des genannten Paroxysmencyclus noch etwa 12—48 Stunden im Blute.

Der Fieberanfall selbst wirkt, sei es durch die erhöhte Bluttemperatur, sei es durch die freigewordene pyrogene Substanz der sporulirenden Parasiten, auf einen grossen Theil sowohl der halb- als der ganz erwachsenen Parasiten schädigend ein.

Ich habe nämlich die Tertianparasiten, in geringerem Maasse die Quartanparasiten während der Fieberanfälle häufig zerrissen gefunden; diese zerrissenen Körper (Taf. III, Fig. 33 u. 34) können sowohl intraglobulär als frei gefunden werden, je nachdem die schädigende Wirkung des Fiebers einen jüngeren oder einen schon erwachsenen Parasiten getroffen hat.

Wie die Abbildungen zeigen, erfolgt die Zerreissung in unregelmässige zahlreiche Stücke, und es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dass mit derselben die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit der Parasiten erloschen ist. Die endoglobulären, zerrissenen Parasiten sind bei genauerer Betrachtung nicht mit amöboiden Körpern, welche im Fieber in besonders lebhafter Bewegung zu finden sind, zu verwechseln; in gefärbten Präparaten sieht man, dass die einzelnen Fragmente kernlos sind, wodurch auch der Einwurf ausgeschlossen ist, dass es sich um mehrfache Infection eines Blutkörperchens handeln könnte.

Die Spontanheilung der Malaria beruht daher auf drei Factoren, und zwar: auf der phagocytären Thätigkeit der Makrophagen der Milz, des Knochenmarks (weniger der Endothelien der Gehirngefässe), auf dem Umstande, dass zahlreiche Parasiten steril bleiben, und schliesslich auf einer vernichtenden Wirkung des Fieberparoxysmus, welche sich in der Zerreissung zahlreicher halb- und ganzerwachsener Parasiten documentirt.

Dem Sterilbleiben und der Zerreissung der Parasiten begegnen wir in bedeutend erhöhtem Maasse, wenn Chinin verabreicht worden ist, worauf wir sogleich zu sprechen kommen werden.

Die Wirkung des Chinin auf die Malariaparasiten ist seit Laveran's Entdeckung sowohl von ihm selbst, wie von mehreren anderen Forschern studirt worden.

Laveran stellte diese Untersuchungen so an, dass er von einem Kranken gleichzeitig zwei Blutpräparate anfertigte; das eine behandelte er mit einer sehr verdünnten Chininlösung, während er das andere, zur Controle dienende, ohne jeden Zusatz mikroskopirte. Laveran fand nun, dass, während sich in dem Controlpräparate die Parasiten

durch längere Zeit in lebhafter Bewegung erhielten, in dem Chininpräparate alle Parasiten ruhend und leblos dalagen, woraus die direct vergiftende Wirkung des Mittels auf die Parasiten erwiesen war.

Spätere Versuche bestätigten diese Erscheinung, sie schränkten deren Bedeutung aber insoferne ein, als es sich herausstellte, dass auch andere, indifferente Zusätze die Parasiten des Präparates abtödteten. So fanden Marchiafava und Celli[19]), dass die Parasiten auch dann ihre Bewegungen einstellen, wenn den Präparaten eine Kochsalzlösung, oder destillirtes Wasser zugesetzt wird. Grassi und Feletti[135]) zeigten auch, dass, wenn man Malariablut eine Stunde lang mit destillirtem Wasser schüttelt und dann einem gesunden Menschen einspritzt, keine Infection erfolgt, weil die Malariaparasiten in Folge der genannten Procedur abgestorben waren.

Da auf directem Wege die Chininwirkung nicht mit genügendem Erfolge studirt werden konnte, unternahm ich es, die Parasiten im Blute von Kranken, welche mit Chinin behandelt worden sind, zu untersuchen und dabei den Structurverhältnissen der chininisirten Parasiten besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Ziemlich zu gleicher Zeit und unabhängig von mir hat Romanowsky mit seiner Färbungsmethode denselben Weg betreten. Schliesslich haben Baccelli, Golgi, Marchiafava und Bignami im Anschluss an die Chinintherapie methodische, in kurzen Intervallen ausgeführte Untersuchungen des nativen Blutes vorgenommen und auf diese Weise die Frage der Chininwirkung zu lösen versucht.

Das einheitliche Resultat aller dieser Untersuchungen besteht darin, dass das dem Organismus einverleibte Chinin die Parasiten im Blute tödtet.

Diese Wirkung des Chinin auf die Malariaparasiten ist analog der Wirkung dieses Mittels auf Infusorien, welche im Jahre 1867 von Binz[79]) erhoben und später von ihm und seinen Schülern weiter studirt worden ist, und wir werden sehen, dass die Veränderungen, welche die mit Chinin vergifteten Malariaparasiten zeigen, auffallend ähnlich sind den Veränderungen, welche Binz an vergifteten Infusorien beschrieben hat.

Betrachten wir zunächst die Quartan- und die gewöhnlichen Tertianparasiten in Bezug auf ihre Reaction gegen Chinin, so finden wir die folgenden Erscheinungen.

An den amöboiden Formen des Tertianparasiten ist schon drei Stunden nach Verabreichung von 0·5—1·0 Chinin eine wesentliche Verminderung der amöboiden Beweglichkeit zu constatiren;

nach weiteren drei bis sechs Stunden hat auch die Zahl der Parasiten beträchtlich abgenommen und von den noch vorhandenen Exemplaren sind viele zerrissen, so dass sie mehrere innerhalb der rothen Blutkörperchen liegende Kügelchen bilden, welche miteinander nicht mehr verbunden sind, wovon man sich durch eine länger dauernde Beobachtung überzeugen kann.

An den erwachsenen Formen des Tertianparasiten ist nach Chininverabreichung entweder ein vollständiger Stillstand der Pigmentbewegung zu beobachten, wobei der Parasit ein schollig glänzendes, homogenes, wie geronnenes Aussehen hat, oder es tritt hydropische Blähung des Parasiten mit lebhaftester, oscillatorischer Bewegung des Pigmentes auf, oder endlich, der Parasit zerfällt, ähnlich wie die jungen endoglobulären Formen, in mehrere Trümmer.

Die beiden letzten Veränderungsweisen, nämlich die Zerreissung des Parasiten und die hydropische Blähung, haben wir als Erscheinungen kennen gerlernt, welche auch ohne Chininwirkung während des Fieberanfalls vorkommen; während wir die Zerreissung als zweifellose Tödtung des Parasiten betrachten können, dürfte die Aufblähung vielleicht nur als eine Art von Entwicklungshemmung oder vielmehr von Fortpflanzungshemmung, also Sterilmachung der Parasiten, anzusehen sein*).

Es ist ferner zu erwähnen, dass man kurze Zeit nach Chininverabreichung die mittelgrossen Tertianparasiten oft in lebhaftester, sozusagen zappelnder Bewegung antrifft; etwas Aehnliches beobachteten wir auch gelegentlich der Fieberanfälle; es scheint also, dass die Parasiten, ehe sie in Folge des Chinin coaguliren und zum Stillstand kommen, manchmal zu erhöhter Bewegung gereizt werden. Aehnliches hat auch Binz für die Infusorien beschrieben.

Die Sporulationen des Tertianparasiten kommen unter der Chininwirkung (wenn das Chinin in zwei bis drei Dosen von 0·5 vier bis sechs Stunden vor dem Anfall gegeben worden ist) zum Theil in normaler Weise zu Stande, während ein anderer Theil der Sporulationskörper unvollkommen bleibt, worauf wir bei Besprechung der Structurverhältnisse der Chininformen zurückkommen werden.

Bei den mittelgrossen Quartanparasiten machte Golgi die Bemerkung, dass sie unter der Chininwirkung eine weniger feine

*) Herbst[136]) hat 1867 (nach Binz) gefunden, dass Chinin in verdünnter Lösung die Fortpflanzungsfähigkeit der Infusorien aufhebt; die Tödtung erfolgt bei stärkerer Concentration.

Körnung, metallischen Glanz und Neigung zum Schrumpfen zeigen; die grossen Formen sind gebläht, sie haben lebhafte oscillatorische Bewegung des Pigments, enthalten manchmal Vacuolen oder abortive Sporen.

Wie man sieht, besteht in dem Verhalten dieser beiden, sich auch sonst nahestehenden Parasitenarten auch unter der Chininwirkung volle Aehnlichkeit.

Die kleinen halbmondbildenden Parasiten sind in ihrer Reaction gegen Chinin im nativen Präparate weniger gut zu studiren, als in gefärbten Präparaten.

Baccelli [124]) beobachtete, dass die amöboiden Körperchen kurz nach der Chinindarreichung eine gesteigerte Lebhaftigkeit in der Bewegung zeigen, und dass oft 24 Stunden nachher die meisten Körperchen spurlos verschwunden sind.

Ich habe bei Fällen von echter Quartana leichteren Charakters gefunden, dass ein Theil der amöboiden Körperchen schon drei Stunden nach Verabreichung einer Dosis Chinin von 0·5 *gr* einen mangelhaft oder gar nicht mehr gefärbten Nucleolus zeigt. Bei Fortsetzung der Chinintherapie findet man in diesen Fällen nach weiteren zwölf Stunden nur mehr vereinzelte Parasiten mit erhaltenem Nucleolus, während die übrigen Körperchen entweder keinen färbbaren Nucleolus mehr besitzen, oder selbst schon im Zerfall sind, so dass man von den am meisten veränderten Formen nur mehr einige ungestaltete Fragmente vorfindet (Taf. IV, Fig. 57—62).

Das Ungefärbtbleiben des Kernchromatin bedeutet die eingetretene Nekrose der kleinen Parasiten; sie wird, wie es scheint, sehr rasch von vollständigem Zerfall der Körperchen gefolgt, so dass nach 48 Stunden von ihnen keine Reste mehr gefunden werden.

In ähnlicher Weise klärt sich die Chininwirkung auch bei den Tertianparasiten auf. Ich fand, dass wenige Stunden nach der ersten Chinindosis der grösste Theil der kleinen und mittelgrossen Formen keinen färbbaren Nucleolus mehr besitzt, während die helle Blase, welche den Kern bedeutet, nach wie vor zu sehen ist; das fernere Schicksal dieser nekrotischen Parasiten besteht gleichfalls in Zerfall (Taf. III, Fig. 35).

Ferner habe ich gefunden, dass manche Sporulationskörper unter dem mehrere Stunden vor dem Anfall verabreichten Chinin eigenthümliche Veränderungen erleiden können (Taf. III, Fig. 36 u. 37). Diese Sporulationskörper zeigen zwar eine Segmentirung, welche im nativen

Präparate vielleicht als vollwerthig erscheinen würde; im gefärbten Zustand zeigt sich jedoch die interessante Thatsache, dass nur ein geringer Theil der gebildeten Segmente lebensfähige Sporen darstellt, indem sie eine wohlausgebildete Structur zeigen, während der grösste Theil der Segmente keinen Nucleolus besitzt, also nicht als lebensfähig anzusehen ist.

Ich glaube, auf Grund dieser Bilder annehmen zu dürfen, dass die Segmentirung unter Chinineinfluss in mangelhafter Weise erfolgt, und benannte daher diese kernlosen Segmente als todtgeborene Sporen. Es wäre aber nach Golgi's gleich zu erwähnenden Beobachtungen auch möglich, dass die Sporen, erst nachdem sie lebensfähig gebildet worden sind, zu Grunde gingen. Im Wesentlichen besteht zwischen den beiden Möglichkeiten kein Unterschied.

Romanowsky[48]) hat an den erwachsenen grossen Parasiten die entschiedenste Wirkung des Chinins wahrgenommen, indem er diese oft ohne Nucleolus, hingegen mit bloss diffus gefärbtem Nucleus vorfand. Ich habe schon an anderer Stelle betont, dass ich die diffuse Färbung des Kerns und das Verschwinden des Nucleolus an den grossen Formen nicht in jedem Falle als Nekrose, sondern auch als Vorbereitung zur Sporulation ansehe; ich halte daher die jungen Formen ohne Nucleolus als entschieden charakteristischer für die Chininwirkung als jene von Romanowsky beschriebenen. An den Sporulationskörpern beschreibt Romanowsky in Uebereinstimmung mit mir die mangelhafte Tinction der Nucleoli (bei ihm Kerne).

Wir sehen also aus den Untersuchungen von gefärbten Präparaten, dass die Malariaparasiten verschiedener Art und verschiedenen Alters durch das Chinin eine Nekrose erleiden, und dass auf diese Art einerseits die specifische Wirkung des Chinin bei Malaria eine ausreichende Erklärung findet, andererseits die Pathogenität der Malariaparasiten durch ihre nachgewiesene Empfindlichkeit gegen Chinin eine Stütze gewinnt.

Es muss nicht hervorgehoben werden, dass nicht sämmtliche Parasiten sofort nach den ersten Chinindosen nekrotisch zu Grunde gehen; wir wissen ja, dass auch nach eingeleiteter Therapie, zu welcher Zeit immer das Chinin verabreicht worden ist, sowohl bei den Quartan- und Tertianfiebern, als namentlich bei den Fiebern der zweiten Gruppe, weitere Anfälle erfolgen können, ja, dass bei den perniciösen Fiebern oft trotz reichlicher subcutaner »Chinineinspritzungen« die Krankheit entweder tödtlich verlaufen, oder durch längere Zeit hartnäckig recidiviren kann.

Die Ursachen, welche der in mangelhaftem Maasse erfolgenden oder ganz ausbleibenden Chininwirkung zu Grunde liegen, dürften sehr verschieden sein.

Die Verabreichungsart des Chinin ist schon an und für sich von Einfluss auf seine Wirkung. Es ist allen Aerzten, welche die Malaria aus der Praxis kennen, bekannt, dass die Verabreichung des Chinin per os in Pulverform an Raschheit der Wirkung wesentlich zurückbleibt gegen die Darreichung gleich grosser Dosen in Lösung. Der Grund dieser Erscheinung ist leicht einzusehen. Es ist zweifellos, dass das Chinin in bestimmter Concentration im Blute gelöst sein muss, um entschiedene Wirkung auf die Parasiten zu besitzen, und dass unterhalb dieser Concentration entweder eine geringe, nur auf einzelne, besonders hinfällige Parasiten beschränkte, oder selbst gar keine Wirkung erzielt werden kann. Das Chinin soll also auf eine Art dem Organismus einverleibt werden, dass das Blut dasselbe durch einige Zeit in möglichst starker Concentration gelöst enthalte. Bei der Verabreichung in Pulverform wird dieses Postulat gewiss weniger erfüllt, als wenn man das Chinin in Lösung gibt. Diese wird rascher resorbirt als das Pulver, welches sich im Magen nach und nach auflöst und in kleinen Portionen resorbirt wird. Es muss dabei in Betracht gezogen werden, dass die Ausscheidung des Chinin durch den Harn sehr rasch erfolgt; sie beginnt schon zehn Minuten nach der Einnahme des Mittels, wächst sechs Stunden später beträchtlich an und ist in zwölf Stunden beinahe vollendet (Thau[137]). Später (bis 48—60 Stunden) sind nur mehr Spuren von Chinin im Harne nachweisbar.

Noch besser als durch Lösungen per os wird das erstrebte Ziel durch die hypodermatische Einspritzung des Chinin erreicht. Zu dieser wird am zweckmässigsten die folgende von Vitali und Galignani[138]) empfohlene Lösung benützt:

Chininum muriat.	10·0
Aqu. dest.	7·5
Acid. mur. dilut.	2·5

Die Lösung enthält im Cubikcentimeter 0·73 *gr* des Chin. mur.

Für die allerschwersten Fälle der Malariainfection, in welchen eine möglichst grosse Concentration und eine rasche Wirkung des Mittels erwünscht ist, hat Baccelli[139]) in neuerer Zeit die intravenöse Chinineinspritzung mit viel Erfolg eingeführt. Sie empfiehlt sich für die Fälle von Malaria comatosa, welche sonst häufig letal ausgehen.

Baccelli benützt folgende Lösung:

Chininum mur. 1·0
Natrium chlorat. 0·075
Aqu. dest. 10·0

Die Lösung ist vor dem Gebrauch aufzukochen und zu filtriren; die Einspritzung geschieht in eine kleinere Armvene, eventuell direct durch die vorher gründlich desinficirte Haut.

Neben der Verabreichungsweise dürfte es aber noch andere Umstände geben, welche die Chininwirkung beeinträchtigen, wie z. B. mangelhafte Function der Magen- und Darmschleimhaut, oder des subcutanen Bindegewebes, welche die Resorption verzögert, Verstopfungen von Gehirncapillaren mit inficirten Blutkörperchen, wodurch die Parasiten mit dem Chinin nicht in Berührung kommen, endlich vielleicht auch eine erhöhte Resistenzfähigkeit mancher Parasitenarten.

Eine Reihe der Malariaparasiten ist gegen Chinin vollständig unempfindlich, und zwar die Reihe der Halbmondkörper. Es wird von allen Beobachtern übereinstimmend angegeben, dass diese Körper bei nachhaltigster Chinintherapie unverändert bleiben, und dass die Therapie in diesen Fällen auch keine prophylaktische Rolle spielt, indem die Recidiven ebenso eintreten, ob nun in der fieberfreien Zwischenzeit Chinin gegeben worden ist, oder nicht.

Auch diese Thatsache spricht gegen Bignami's Ansicht von den latenten Sporen, welche, aus den Phagocyten freigeworden, die Recidiven verursachen sollen. Die Sporen sind nämlich unter allen Wachsthumsstufen der Malariaparasiten am empfindlichsten gegen das Chinin.

Golgi[140]) hat auf Grund seiner an nativen Blutpräparaten gewonnenen Erfahrungen folgende Chininempfindlichkeitsscala für die Entwicklungsphasen der Quartanparasiten aufgestellt:

1. Sporen.
2. Reife Formen vor Beginn des Segmentationsvorganges.
3. Endoglobuläre jüngere Formen.

Die Sporen sind die empfindlichsten Körper, darauf folgen die grossen Körper, welche die Blutkörperchen vollständig ersetzt haben, schliesslich die endoglobulären jüngeren Körperchen, deren Blutkörperchenmantel Golgi als einen relativen Schutz ansieht, welcher sie gegen das Chinin schützt. Bei den Tertianparasiten hat Golgi auch die endoglobulären jüngeren Formen, ebenso wie ich, sehr empfindlich gefunden, und er glaubt, dass das hypertrophische, im Gefüge gelockerte Blutkörperchen das Chinin leichter durchdringen lässt.

Golgi hat unter Beobachtung des Parasitenbefundes an quartanen und tertianen Fiebern festzusetzen versucht, zu welcher Zeit die Chininverabreichung bei möglichst geringer Gabe den grössten Nutzeffect erzielt, und er kam zu dem Resultate, dass der zweckmässigste Zeitpunkt drei bis fünf Stunden vor dem Anfall liegt. Zwar erfolgt der nächste Anfall in voller Intensität, dafür bleiben aber die folgenden Anfälle, oft ohne dass weiter Chinin verabreicht worden wäre, aus.

Golgi hat nämlich beobachtet, dass die schon auf dem Wege der Segmentation befindlichen Parasiten durch das Chinin nicht beeinflusst werden, sondern, dass sie den Segmentirungsprocess trotz Chinin ungestört vollenden; hingegen fand er die jungen Sporen von der äussersten Empfindlichkeit gegen das Chinin.

Wenn man nun in dem angegebenen Zeitpunkte (drei bis fünf Stunden vor dem Anfalle) 1 *gr* Chinin verabreicht, dann wird das Blut zur Zeit des Anfalls schon so viel Chinin gelöst enthalten, um die eben gebildeten Sporen, also die gesammte junge Brut sozusagen in statu nascendi zu tödten, und dadurch jeden folgenden Anfall unmöglich zu machen.

Es ist seit lange her bekannt und wurde neuerlich von Golgi bestätigt, dass, wenn das Chinin etwa sechs bis acht Stunden vor dem Anfall verabreicht wird, dieser hinausgeschoben und abgeschwächt wird. Man kann auf diese Art also künstlich einen postponirenden Typus erzeugen. Bei mehrfacher Infection mit Quartanparasiten gelang es Golgi manchmal, eine Generation nach der anderen zu tödten und dadurch eine dreifache Quartana (Quotidiana) erst in eine zweifache und schliesslich in eine einfache zu verwandeln. Dieses Experiment lässt sich bewerkstelligen, wenn man zwei Stunden vor dem Anfalle eine kleine Dosis Chinin, etwa 0·4 *gr* verabreicht; mit dieser geringen Gabe erzielt man die Abtödtung eines grossen Theiles, oder unter Umständen aller im Anfalle neugebildeten Sporen, so dass damit eine Generation ausgeschieden wird. Die grösseren Formen der sonst noch vorhandenen Generationen werden durch die schwache Chinindosis nicht oder nur wenig geschädigt, sie bleiben also erhalten und erzeugen den entsprechenden Fiebertypus. Jedesmal gelingt dieses Experiment freilich nicht, denn die Empfindlichkeitsunterschiede der Parasitenstadien sind keineswegs sehr grosse, so dass man auch mit kleinen Dosen in allen Generationen Schaden anrichten und dadurch die allmälige Ausschaltung der Anfälle vereiteln kann. Durch Chininverabreichungen, welche nicht zur zweckmässigen Zeit der Sporulationen, sondern zu anderen beliebigen Zwischenzeiten erfolgen, wird der Fiebertypus oft

verschoben; die früher regelmässig eintretenden Paroxysmen können auseinandergeschoben oder aneinandergerückt werden, je nachdem durch die Therapie die eine oder die andere Parasitengeneration in der Entwicklung gehemmt worden oder intact geblieben ist.

Aehnliche Beobachtungen wie die von Golgi über die Chininwirkung bei tertianen und quartanen Fiebern sind von Marchiafava und Bignami[100]) bezüglich der malignen Tertianfieber angestellt worden. Sie fanden, dass, wenn das Chinin gegen Ende des Paroxysmus verabreicht wird, die junge Parasitengeneration entweder die Entwicklung einstellt und nach 12—24 Stunden (seltener 36—48 Stunden) aus dem Blute verschwindet, oder dass sich ein Theil der Generation entwickelt, aber in verlangsamter Weise, oder schliesslich, wobei man an eine besondere Resistenz der Parasiten gegen das Alkaloïd zu denken hat, dass sich die ganze Generation ungestört entwickelt und fortpflanzt. Je nach diesen drei Eventualitäten bleibt der folgende Anfall entweder vollständig aus, oder er erfolgt später und bleibt abortiv, oder er erscheint zur rechten Zeit und in voller Intensität. Das letztere wurde besonders dann beobachtet, wenn das Medicament in einer einmaligen Dosis verabreicht worden ist.

Wird das Chinin während der Apyrexie verabreicht, zur Zeit der pigmentirten, die Sporulation schon vorbereitenden Parasiten, dann sieht man die junge Generation gar nicht erscheinen; war die Temperatur jedoch zur Zeit der Chininverabreichung schon im Steigen, dann sieht man die junge Generation entweder noch während des Fieberanfalles auftreten und bald wieder verschwinden, oder man sieht sie erst mehrere, bis zu 24 Stunden nach Beginn des Anfalles in den Blutkörperchen.

Dementsprechend bricht bei der genannten Verabreichungsart während der Apyrexie, der nächstfolgende Anfall in voller Kraft aus, jedoch pflegen die späteren Paroxysmen auszubleiben.

Bei mehrfacher Infection mit diesen Parasiten — und das ist ja der weitaus häufigere Fall — verschwinden die diversen Generationen nacheinander. Nach den Sporen sollen die pigmentirten Körper am empfindlichsten sein, während die jungen, schon endoglobulären Parasiten resistenter sind und noch einen bis zwei Tage lang, wenn auch in verminderter Zahl, zu finden sind.

Wir sehen also, dass auch bei diesen Fiebern, vorausgesetzt dass sie Apyrexien erkennen lassen, dass sie also nur von einer Generation herrühren, die Verabreichung des Chinin mehrere Stunden vor dem Anfall den grössten Effect erzielt.

Dasselbe gilt auch für die Quotidianfieber. Es ist aber im Auge zu behalten, dass die drei halbmondbildenden Parasitenarten meistens in mehrfachen Generationen vertreten sind, dass sich die Therapie also bei den resultirenden continuirlichen oder remittirenden Fiebern nicht gut nach den einzelnen Paroxysmen richten kann. In diesen Fällen ist es geboten, sofort nach Stellung der Diagnose mit der Chininverabreichung zu beginnen und dieselbe in 0·5—1·0grammigen Dosen, welche in vier- bis sechsstündigen Intervallen gereicht werden, fortzusetzen; auch geringere Dosen, wie 1·0 *gr* in drei Dosen, Früh, Mittags und Abends genommen, leisten bei diesen Fiebern, wenn sie nicht sehr schwer sind, gute Dienste.

Marchiafava und Bignami theilen mit, dass sie in den römischen Spitälern bei den Sommerfiebern gewöhnlicher Schwere zunächst 2 *gr* Chininum sulf. oder mur. in zwei Dosen mit zwei- bis vierstündigem Intervall verabreichen, weiter folgen alle zwölf Stunden 0·5—1·5grammige Dosen. Bei den schweren Formen dieser Fieber wird anfänglich eine subcutane Injection von 1—2 *gr*, bei Fiebern mit perniciösen Symptomen werden im Beginn alle vier bis sechs Stunden subcutane Injectionen von 2—3 *gr*, später von 1 *gr* verabreicht. Diese Fieber werden, wie schon erwähnt war, mit den intravenösen Einspritzungen nach Baccelli am erfolgreichsten bekämpft.

Neben der therapeutischen sei auch noch die prophylaktische Anwendung des Chinin erwähnt; dieselbe wird an vielen Malariaorten mit Erfolg geübt und besteht darin, dass die Leute täglich eine mässig grosse Dosis von 0·3—0·4 Chinin, meistens in Branntwein, zu sich nehmen. In Pola ist bei den Soldaten, welche an berüchtigten Fieberposten exponirt sind (wie die Brionischen Inseln, gewisse Seebefestigungen etc.), diese prophylaktische Chininverabreichung seit einer Reihe von Jahren eingeführt und hat sich, wie ich von den Herren Marineärzten gehört habe, sehr gut bewährt. Aehnliche Erfolge sind von der englischen und französischen Marine verzeichnet.

Die abtödtende Wirkung des Chinin auf die niederen Thiere scheint nach Binz [141]) mit der oxydationshemmenden Eigenschaft dieses Alkaloïds zusammenzuhängen. Es ist durch Bonwetsch, Binz und Rossbach ermittelt worden, dass durch das Chinin das Hämoglobin den Sauerstoff fester bindet, also schwerer abgibt; Chinin schwächt auch die Ozonreaction des Blutes beträchtlich ab, sei es, dass das Chinin dem lebenden Thiere einverleibt oder dem Blute beigemengt wird.

Es ist daher gerechtfertigt, wenn Binz der Vermuthung Ausdruck gibt, dass die Infusorien an Erstickung zu Grunde gehen,

indem das Chinin das Protoplasma der Fähigkeit beraubt, Sauerstoff aufzunehmen.

Es wurde weiter oben erwähnt, dass die an den Malariaparasiten nach Chininverabreichung sich darbietenden Erscheinungen sehr ähnlich sind jenen von Binz an den Infusorien beobachteten Vorgängen; es sei hier zu dessen Bekräftigung auf die Arbeit von Binz [142]) aus dem Jahre 1869 hingewiesen, wo unter anderem auch bemerkt wird, dass bei geringerer Concentration der Chininlösung sich anfangs eine irritirende Wirkung des Chinin auf grössere Infusorien nachweisen lässt; dasselbe haben wir oben an den Malariaparasiten beschrieben. In einer weiteren Publication schreibt Binz [141]): »Oft sieht man, wie sie (die Infusorien) fast augenblicklich vom Chinin zerrissen werden. Oder sie platzen, ihr aufgeblähter Kern stürzt hervor, und binnen wenigen Minuten ist jede Spur der Zellform und der Organe verschwunden, Es ist ein Act zerstörender Gewalt, den das Chinin in nicht zu verdünnter Quantität gegenüber dem Aufbau manches lebenden Eiweisses ausübt.« Mit einer Lösung von 1 : 50.000 von neutralem, salzsaurem Chinin sah Binz die Amöben des Süsswassers sich tetanisch zusammenballen.

Auf Grund seiner Beobachtungen zog Binz schon im Jahre 1868 bezüglich der Malaria, welche damals allgemein als Neurose betrachtet worden ist, einen Schluss, wie folgt: »Es ist dermalen unbestritten, dass die Malariakrankheiten, viele Typhen, die Pyämie der Chirurgen, und, wie die Untersuchungen seit Semmelweiss deutlich darthun, das Puerperalfieber Fermentationsvorgänge sind, die durch Aufnahme septischer Stoffe ins Blut verursacht werden. Diese Stoffe sind verschiedener Natur, wie es ihr Einfluss auf den Stoffwechsel ist. In der Hauptsache, der Erregung von krankhafter, mit hoher Temperatur und raschem Zerfall einhergehender Umsetzung der Gewebebestandtheile, stimmen sie mit einander überein. Bei einem Theile von ihnen reproducirt sich das Ferment und wird leicht übertragbar, bei einem anderen ist das noch zweifelhaft. Dass dieses Ferment, wie bei sonstigen Gährungs- und Fäulnissvorgängen, ein niederster Organismus ist, bedarf der Entscheidung in letzter Instanz.«

Wie wir heute wissen, hat die »letzte Instanz« Binz bezüglich der Malaria glänzend Recht gegeben.

Es erübrigt noch, über die Wirkung des Chinin auf die Leukocyten Einiges zu bemerken.

Bekanntlich hat Binz [143]) gefunden, dass die farblosen Blutzellen unter dem Einfluss einer Chininlösung von 1 : 2000 *) sofort grob

granulirt werden und absterben, ferner, dass die Zahl der circulirenden Leukocyten durch Verabreichung grosser Chinindosen bis auf ein Viertel herabgedrückt werden kann.

Es dürfte nicht sehr gewagt sein, anzunehmen, dass auch die Phagocyten der inneren Organe in ihren Functionen durch das Chinin eher geschwächt als angeregt werden, und dass wir also die Chininheilung der Malaria durchaus nicht auf eine Verstärkung der phagocytären Thätigkeit der Zellen zurückzuführen, sondern ganz ausschliesslich der specifischen Abtödtung der Parasiten innerhalb der Blutbahn zuzuschreiben haben. **)

Es ist schliesslich interessant, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Hämoparasiten der Vögel durch das Chinin nicht beeinflusst werden. Vielleicht liegt das an der Verschiedenheit des Nährbodens; man erinnere sich daran, dass nach Binz wohl die Süsswasseramöben, nicht aber die Salzwasseramöben durch Chinin getödtet werden; auch die Euglenen verhalten sich refractär gegen das Alkaloïd.

X.

Züchtungsversuche. — Vermuthungen über das Vorkommen der Parasiten ausserhalb des Organismus. — Infectionsmodus der Malaria. — Incubation.

Es ist von uns schon wiederholt darauf hingewiesen worden, dass alle Versuche, die Malariaparasiten zu züchten, so zahlreich und so verschieden dieselben auch angestellt worden sind, ein negatives Resultat ergeben haben. Man verwendete zu denselben nicht blos die in der Bakteriologie üblichen Nährböden, sondern auch andere Stoffe, von denen man a priori annehmen konnte, dass sie den Malariaparasiten die günstigsten Bedingungen zum Fortkommen bieten würden. So

---

*) Engelmann fand, dass selbst Lösungen von 1 : 20.000 die amöboide Beweglichkeit der Leukocyten verlangsamen.

**) Es sei auch erwähnt, dass Golgi nach Chininverabreichung eine Verspätung und Abschwächung des »Phagocytismus« im kreisenden Blute beobachtet hat.

glaubte man, durch hämoglobinhaltigen Nährboden den Nahrungsbedürfnissen der Parasiten gerecht zu werden; jedoch man gelangte auch auf diesem Wege nicht zum Ziele, und ebenso wenig fruchteten die Versuche, in dem Aderlassblute selbst, welches man in Röhrchen einschmolz, die Züchtungen zu bewerkstelligen.

Das Aeusserste, was diese Bemühungen erreichten, war die Erhaltung einiger Parasiten, namentlich der grossen Körper der Quartan- und Tertianparasiten, durch zwei bis drei Tage.

Mit meiner gewärmten, feuchten Sauerstoffkammer gelang es mir, sowohl die grösseren Formen der genannten Parasiten als auch Halbmondkörper durch zwei bis drei Tage in unveränderter Form und anscheinend lebend zu erhalten. Einmal entwickelte sich in derselben ein unfertiger Sporulationskörper des Tertianparasiten zur vollständigen Reife, die Sporen wichen auseinander und nahmen Gestalten an, wie wir sie an den jungen Parasiten zu sehen pflegen, zwölf Stunden nach Bersten des Sporulationskörpers fand ich sie jedoch schon abgestorben.

Einen ebenso geringen Erfolg hatten die Versuche, die Malariaparasiten in der Leibeshöhle eines anderen Thieres parasitisch anzusiedeln oder fortpflanzungsfähig zu erhalten.

Rosenbach[144]) sah in Blutegeln, welche er einem Fieberkranken applicirte, nach 48 Stunden noch lebende Tertianparasiten — wenigstens zeigten sie Pigmentbewegung. Dasselbe erzielte Sacharoff, wenn er die angesaugten Blutegel auf Eis brachte.

Ich fütterte wiederholt Fliegen mit Malariablut, welches reich an Sporulationen oder an Halbmonden war; die Körper erhielten sich aber auch hier nur kurze Zeit und vermehrten sich nicht.

Nach allen diesen gescheiterten Bemühungen erscheint es immer mehr wahrscheinlich, dass die Malariaparasiten in der Aussenwelt nicht als Saprophyten, sondern gleichfalls als Parasiten, sei es thierischer oder pflanzlicher Organismen, existiren dürften.

Laveran's Vermuthung, dass vielleicht die Gelsen die Wirthe der Parasiten sind, wird von Grassi und Calandruccio[100]) auf Grund negativ ausgefallener Fütterungsversuche, welche von Calandruccio angestellt worden sind, abgelehnt. Die genannten Forscher haben sich eingehend mit der Frage nach der Existenz der Malariaparasiten in der Aussenwelt beschäftigt, und sie glauben aus ihren Untersuchungen den Schluss ziehen zu dürfen, dass gewisse

Amöbenarten — namentlich die Amoeba guttula (oder gracilis) — als ihre extraparasitäre Form anzusehen seien.

Grassi und Calandruccio gehen von der Voraussetzung aus, dass die Malariaparasiten unter jenen Rhizopoden zu suchen seien, welche an allen Malariaorten gefunden werden. Sie untersuchten demnach Sumpfwasser, feuchten Boden, Reisfelder, Hanf- und Leinenmacerationen, mit einem Wort, die berüchtigtesten Malariaherde, auf ihre Rhizopoden und fanden, dass in all' ihnen Arten aus dem Genus Amoebae und aus den nahestehenden Genera Hyalodiscus, Dactylosphaerium in grosser Menge vorhanden sind. Sie stellen sich die Infection des Menschen und der Thiere so vor, dass die encystirten und in Folge ihrer Leichtigkeit mit dem Luftstrom ziehenden Amöben eingeathmet werden. Es gelang ihnen auch, obwohl sehr selten, die Amöbencysten im Thau nachzuweisen, ferner entdeckten sie dieselben in dem Nasenschleim von Tauben, welche sie durch mehrere Nächte der Ausdünstung von Sümpfen oder von Malariaerde ausgesetzt hatten.

Die Unmöglichkeit, die Parasiten aus dem Blute des Menschen oder der Thiere in die Amöbe der Aussenwelt zurückzuzüchten, erklären sie damit, dass die Parasiten in dem thierischen Organismus sozusagen verwöhnt werden, so dass sie die Fähigkeit verlieren, wieder zu einer selbstständigen Lebensweise zurückzukehren.

Der gewichtigste Einwurf, welcher sich gegen die Hypothese von Grassi und Calandruccio erhebt, ist der, dass die von ihnen genannten Amöben weit grössere Verbreitung auf dem Erdboden haben, als die Malaria selbst. Die Zulässigkeit dieses Einwurfes erkennen die beiden Autoren selbst an, und sie nehmen demselben gegenüber an, dass es die grössere Quantität der Amöben ist, welche die Malariaorte zu Seuchenherden gestaltet.

Es ist heute noch nicht möglich, die vorgebrachte Hypothese vollständig zu würdigen, und es ist zunächst nothwendig, die ausführliche Publication der beiden sizilianischen Forscher abzuwarten, um sich über die Richtigkeit ihrer Argumente ein Urtheil zu bilden. Ich will hier, jedoch mit aller Reserve und ohne den geringsten Schluss daraus abzuleiten, erwähnen, dass ich einmal gelegentlich eines Züchtungsversuches (mit Tertianparasiten) in der feuchten Sauerstoffkammer zwölf Stunden nach Beginn des Versuches im Präparate zwei Cysten gefunden habe, welche den Cysten von Monas Guttula Ehrbg. vollständig ähnlich sahen.

Dass die Malariakeime mit der Luft eingeathmet werden, darüber kann nach unzähligen Erfahrungen kein Zweifel mehr bestehen, jedoch

werden von Zeit zu Zeit immer wieder Beobachtungen mitgetheilt, welche darauf hinweisen, dass es auch möglich sei, die Malaria auf dem Wege des Darmes, namentlich durch das Trinkwasser, zu acquiriren *).

Diese Beobachtungen sind aber immerhin sehr spärlich gegenüber der allgemeinen Erfahrung von der Gefährlichkeit der Luft in Malariagegenden; auch scheint eine Anzahl jener Mittheilungen nicht vollständig einwurfsfrei zu sein bezüglich der richtigen Diagnose der in Frage gestandenen Krankheitsfälle. In dem bekannten Falle vom Schiff »Argo«, welcher von Boudin mitgetheilt und seither häufig citirt worden ist, liegen die Verhältnisse, wie Colin gezeigt hat, gleichfalls nicht unanfechtbar vor, und es ist durchaus nicht sicher, dass jene unter der Mannschaft des genannten Schiffes angeblich in Folge des Genusses schlechten Trinkwassers auf hoher See ausgebrochene Krankheit thatsächlich Malaria war und nicht eher eine typhoide Erkrankung, wie Colin**) zu vermuthen Anlass findet.

Derselbe Einwand kann nach meiner Ansicht auch Senise[146]) gegenüber erhoben werden, welcher vor drei Jahren über den Ausbruch einer Malaria-Epidemie in Basilicata berichtet hat, woselbst in Folge Beschädigung des Aquäductes von der Bevölkerung schlechtes Trinkwasser benützt worden war. Die Krankheitsfälle sollen hauptsächlich gastroenteritische und Lebererscheinungen geboten haben; leider hat Senise es verabsäumt, das Blut zu untersuchen, und die Diagnose der Malaria kann daher bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse angezweifelt werden.

Dass andererseits das Trinken von selbst sehr schlechtem Sumpfwasser nicht Malaria erzeugen muss, das ist wiederholt nachgewiesen worden, so auch vor mehreren Jahren von Marchiafava und Celli[19]), welche sechs Personen durch 8—16 Tage Wasser aus den Pontinischen Sümpfen trinken liessen, ohne dieselben an Malaria erkranken zu sehen. Aehnliche Experimente mit gleichfalls negativem Resultat sind vor zwei Jahren auch von Salomone Marino[147]) angestellt worden.

Dass die Malariaparasiten, resp. die von denselben inficirten Blutkörperchen die Placenta durchdringen können, zeigen die Fälle von Dinstl, Schramm, Duchek, Playfair, in welchen der Fötus von

---

*) Als Curiosum sei die Beobachtung Büchner's[145]), einer Wechselfieberübertragung von einem Kranken auf einen Gesunden, mit dem er in demselben Bette schlief, erwähnt.

**) Colin, cit. nach Kelsch und Kiener[98]), S. 843.

der kranken Mutter her inficirt worden ist; auch Uebertragungen von der Amme auf das Kind sind beobachtet worden (Schramm, Baxa, Luc), der umgekehrte Fall ist gleichfalls behauptet worden (Sons)[145].

Bei dieser Gelegenheit sei auch erwähnt, dass es Dochmann[148]) gelungen ist, durch Ueberimpfung des Herpesbläscheninhaltes eines an Quartanfieber leidenden Patienten bei einem gesunden Menschen nach wenigstündiger Incubation ein Fieber zu erzeugen, welches sich im quartanen Typus wiederholte; von einem Quotidianfieber überimpfte Dochmann Herpesbläscheninhalt auf drei Menschen, in einem Falle war das Resultat positiv, in den beiden anderen unbedeutend, resp. negativ.

Es ist bisher noch nichts über einen etwaigen Parasitengehalt des Herpesbläscheninhaltes bekannt geworden; nach Dochmann's gelungenen Uebertragungen ist es höchst wahrscheinlich, dass die Parasiten sich in dem Serum der Bläschen finden müssten.

Schweiss habe ich wiederholt ohne Resultat untersucht.

Es liegt nicht im Rahmen dieses Buches, die tellurischen und atmosphärischen Verhältnisse, welche die Entstehung der Malaria bedingen und fördern, zu besprechen, jedoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Regeln, welche im Studium jener Verhältnisse gewonnen und von zahlreichen Autoren eingehend gewürdigt worden sind, in keiner Weise der Annahme eines belebten Malariavirus entgegentreten. Die wichtigsten Bedingungen, unter welchen die Malariaseuche ausbricht, sind bekanntlich geringe Porosität des Bodens, mässige Feuchtigkeit und Wärme, und dementsprechend wird von den meisten Malariakennern bestätigt, dass, wenn nach einem regenreichen Frühling ein warmer, jedoch nicht allzuheisser und den Boden nicht gänzlich austrocknender Sommer folgt, die Malariafälle weitaus zahlreicher und schwerer erscheinen, als wenn das Gegentheil der Fall ist. In unserem Klima fällt die schwerste Malariazeit in die Monate August und September; in den subtropischen Ländern, z. B. in Algier und Tunis, in die Monate September—October (siehe Kelsch und Kiener, l. c., S. 816).

Man wird wohl zugeben müssen, dass die genannten, die Malaria begünstigenden Momente vollständig mit den Verhältnissen übereinstimmen, welche einem niederen Lebewesen, habe es nun parasitären oder saprophytischen Charakter, die besten Lebensbedingungen darbieten.

Was schliesslich die Incubation der Malaria betrifft, so wissen wir, dass diese durchaus verschieden sein kann. Am häufigsten scheint

die Incubationsdauer 8—14 Tage zu betragen, das zeigen nicht blos die zahlreichen Beobachtungen bei spontanen Erkrankungen, sondern, wie wir gesehen haben, auch die experimentell erzeugten Malariafälle.

Weniger häufig beansprucht die Incubation einen geringeren Zeitraum, jedoch gehören Fälle mit ein- bis zweitägiger, ja mit selbst nur wenigstündiger Incubation durchaus nicht zu den Raritäten.

Alle diese Fälle liessen sich vielleicht mit der Quantität der eingeathmeten oder eingespritzten Parasiten erklären.

Ziehen wir die experimentellen Uebertragungen in Betracht, so müssen wir uns vorstellen, dass das relativ sehr geringe Quantum an Parasiten, welche mit 0·5—1·0 *cm* Blut eingespritzt wird und von welchem höchstwahrscheinlich, namentlich bei subcutaner Einverleibung, ein grosser Theil zu Grunde geht, nicht dazu genügt, sofort Fieber zu erzeugen, und dass erst nach 8—14tägiger Vermehrung sich die für die Auslösung von Paroxysmen nothwendige Parasitenmenge anhäuft. Würde man einem gesunden Menschen mit einemmale die ganze Blutmasse eines Malariakranken in das Gefässsystem überleiten, dann würde jener voraussichtlich sofort die entwickelten Fiebersymptome zeigen. Aehnlich, glaube ich annehmen zu dürfen, verhält es sich auch mit der spontanen Malaria-Erkrankung; auch hier dürfte die Menge der aufgenommenen Parasiten die Incubationszeit bestimmen. Es sei damit aber nicht ausgeschlossen, dass auch die individuelle Disposition, je nachdem durch dieselbe die Vermehrung der Parasiten begünstigt oder bekämpft wird, ihren Theil daran haben mag.

Die Fälle von rapider Erkrankung nach dem Besuch von Malariaherden lassen es sehr unwahrscheinlich erscheinen, dass die Parasiten in einer Form aufgenommen würden, welche, um die pathogene Wirkung auszuüben, um also Malariaparasiten des Menschen zu werden, einer länger (etwa 14 Tage) dauernden Umwandlung bedürfen.

Vollständig dunkel für unser Verständniss bleiben hingegen die gleichfalls nicht allzu seltenen Fälle von mehrmonatlichen Incubationen der Malaria; diesen lassen sich nur die auch bei der Rabies vorkommenden langen Incubationszeiten an die Seite stellen, wie überhaupt betreffs der Schwankungen in der Incubationsdauer zwischen diesen beiden Krankheiten die grösste Aehnlichkeit besteht.



Litteraturverzeichniss *).

1. H. Meckel. Ueber schwarzes Pigment in der Milz und im Blute einer Geisteskranken. *Zeitschr. f. Psychiatrie 1847, S. 198.*
2. R. Virchow. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. *V. A. Bd. II.*
3. R. Virchow. *Cellularpathologie 1858.*
4. Heschl. *Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 1850.*
5. Derselbe. *Zeitschrift für praktische Heilkunde 1862, S. 750.*
6. Planer. Ueber das Vorkommen von Pigment im Blute. *Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien 1854.*
7. A. Laveran. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs, malades atteints de fièvre palustre. *Note communiquée à l'Académie de médecine. Séance du 23 novembre 1880.*
8. Derselbe. Deuxiéme note etc. *Note communiquée à l'Académie de médecine, séance du 28 décembre 1880.*
9. Derselbe. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. *1881 Paris chez Baillière et fils.*
10. Derselbe. Communication à l'Académie des sciences sur la nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. *C. r. 1881.*
11. E. Richard. Sur le parasite de la malaria. *C. r. 1882. Séance du 20 février.*
12. Cuboni und Marchiafava. Neue Studien über die Natur der Malaria. *Archiv f. experimentelle Pharmakologie 1881.*
13. Marchiafava e Cuboni. *Atti della R. Acc. dei Lincei 1891. Ref. im Archivio per le scienze med. Vol. V.*
14. Max Schultze. Ein heizbarer Objecttisch etc. *Arch. f. mikroskopische Anat. Bd. I, S. 25.*
15. Marchiafava und Celli. Die Veränderungen der rothen Blutkörperchen etc. *Fortschritte der Medicin, I. Bd., 1883.*
16. Dieselben. *Memorie della R. Acc. dei Lincei 1883.*
17. Dieselben. Les altérations des globules rouges dans l'infection par malaria etc. *Archives italiennes de biologie 1884. Tome V.*
18. A. Laveran. Traité des fièvres palustres 1884. *Paris. chez O. Doin.*

---

*) Auf die Arbeiten 1—146 ist in den vorstehenden Blättern direct Bezug genommen worden; die übrigen Publicationen sind, wenn auch im Texte nicht auf sie hingewiesen worden ist, in Betracht gekommen. Die mit † bezeichneten Publicationen sind dem Verfasser erst nach Abschluss der Arbeit zur Kenntniss gelangt.

19. Marchiafava und Celli. *Fortschritte der Medicin 1885, Nr. 11 u. 24.*
20. Dieselben. Nuove ricerche sulla infezione malarica. *Archivio per le scienze mediche, Vol. IX. 1886.*
21. Sternberg. The malarial germ of Laveran. *The medical Record. New-York 1886.*
22. Councilman. *Fortschritte der Medicin. 1888, Nr. 12—13.*
23. Osler. *The british medical Journal. 1887, pag. 556.*
24. Maurel. Recherches microscopiques sur l'etiologie du paludisme. *Paris 1887, chez Doin.*
25. James. The microorganismus of malaria. *The medical Record 1888, p. 269.*
26. N. Sacharoff. *Ref. im Centralblatt f. Bakteriologie 1889, S. 452.*
27. Paltauf. *Wiener klin. Wochenschrift 1890.*
28. Plehn. Aetiologische und klinische Malariastudien. *Berlin 1890 bei Hirschwald.*
29. Quincke. Ueber Blutuntersuchungen bei Malariakranken. *Mittheilungen des Vereines Schleswig-Holst. Aerzte 1890.*
30. v. Jaksch. *Prager med. Wochenschrift 1890.*
31. Chenzinsky. *Ref. im Centralblatt f. Bakteriologie 1887, Bd. I.*
32. E. Metschnikoff. *Russkaia med. 1887, Nr. 12. Ref. im Centralblatt f. Bakteriologie 1887, Nr. 21.*
33. C. Golgi. Sur l'infection malarique. *Archives italiennes de biologie 1887, T. VIII.*
34. Derselbe. Sull' infezione malarica. *Archivio per le scienze med. 1886, Vol. X, Nr. 4.*
35. Derselbe. *Fortschritte der Medicin, 1889, Nr. 3.*
36. Derselbe. Interno al preteso »Bacillus Malariae« di Klebs-Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi. *Archivio per le scienze med. 1889, Vol. XIII.*
37. Derselbe. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. *Archivio per le scienze mediche 1889, Vol. XIII.*
38. Marchiafava e Celli. Sulle febbri malariche predominanti nell estate e autunno etc. *Archivio per le scienze med. 1890, Vol. XIV.*
39. P. Canalis. Studi sulla infezione malarica. *Archivio per le scienze med. 1890, Vol. XIV.*
40. Tommasi-Crudeli. *Rendiconti dei Lincei 1886—1887.*
41. Maragliano. *II. Congresso della società italiana di medicina int. Roma 1889. Ref. in Rif. med. 1889, Nr. 254.*
42. A. Mosso. Degenerazione dei corpuscoli rossi etc. *Rif. med. 1887, p. 260.*
43. Derselbe. Die Umwandlung der rothen Blutkörperchen etc. *V. A. 1887, Bd. 109, S. 264.*
44. Derselbe. *Congress für innere Medicin in Rom 1889. Ref. in der Wiener klin. Wochenschrift 1889, Nr. 48, 49.*
45. Cattaneo e Monti. Alterazioni degenerative dei corpuscoli rossi etc. *Archivio per le scienze med., Vol. XII, 1888.*
46. Celli e Guarnieri. Sulla etiologia dell' infezione malarica. *Archivio per le scienze med., Vol. XIII, 1889.*
47. Grassi und Feletti. *Centralblatt für Bakteriologie 1890.*
48. Romanowsky. Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. *St. Petersburg 1891.*

49. Mannaberg. Beiträge zur Morphologie und Biologie des Plasmodium malariae tertianae. *Centralblatt für klinische Medicin 1891, Nr. 27.*

50. Amico Bignami. Ricerche sull' anatomia pat. delle perniciose. *Atti della R. Accad. med. di Roma. Anno XVI, Vol. V, Ser. II.*

51. Gruby. Sur une nouvelle espèce d'hématozoaire. *C. r. 1843.*

52. Lankester. *Quarterly Journal of microscopic science 1871.*

53. Osler. *Proceedings of the royal society XXII, p. 391. Cit. nach Gaule*[56]).

54. Lewis. *Quarterly Journal of micr. science 1879, p. 109. Cit. nach Gaule*[56]).

55. Gaule. Ueber Würmchen, welche aus den Froschblutkörperchen auswandern. *Archiv für Anatomie und Physiologie 1880.*

56. Derselbe. Beziehungen der Cytozoën zu den Zellkernen. *Archiv für Anatomie und Physiologie 1881.*

57. Derselbe. Kerne, Nebenkerne und Cytozoën. *Centralblatt für med. Wissenschaften 1881, S. 561.*

58. E. Malachowski. Zur Morphologie des Plasmodium malariae. *Centralblatt für klinische Medicin 1891, Nr. 31.*

59. Freund. Ueber die Ursache der Blutgerinnung. *Medicinische Jahrbücher der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 1888, S. 259.*

60. Gerhardt. Ueber Intermittens - Impfungen. *Zeitschrift für klin. Medicin 1884, Bd. VII.*

61. Marchiafava et Celli. Nouvelles études sur l'infection malarique. *Archives italiennes de biologie 1887, Tome VIII.*

62. Antolisei e Angelini. A proposito delle forme semilunari di Laveran. *Riforma medica 1889, Nr. 237.*

63. Frerichs. *Klinik der Leberkrankheiten 1858.*

64. Mosler. Ueber das Vorkommen von Melanämie. *V. A. 1877, Bd. 69.*

65. Arnstein. Bemerkungen über Melanämie und Melanose. *V. A. 1874, Bd. 61.*

66. Kelsch. Contribution à l'anatomie path. des maladies palustres endémiques. *Archives de physiologie 1875, II. Serie, Tome II.*

67. C. Schwalbe. Die experimentelle Melanämie und Melanose. *V. A. 1886. Bd. 105.*

68. B. Afanassiew. Beitrag zur Pathologie der Malaria-Infection. *V. A. 1881, Bd. 84.*

69. E. Marchiafava. *Commentario clinico di Pisa 1879. Cit. nach Celli und Marchiafava in der Festschrift zu Virchow's 70. Geburtstag. Bd. III.*

70. O. Rosenbach. *Deutsche med. Wochenschrift 1890, Nr. 16.*

71. E. Marchiafava ed A. Celli. Sulla infezione malarica. Memoria quarta. *Archivio per le scienze med. 1888, Vol. XII.*

72. Grassi e Feletti. Sui parassiti della malaria. *Riforma med. 1890, p. 62.*

73. Celli und Marchiafava. Ueber die Parasiten der rothen Blutkörperchen. *Festschrift zu R. Virchow's 70. Geburtstag. Bd. III.*

74. Danilewsky. Die Hämatozoën der Kaltblüter. *Arch. für mikr. Anatomie 1885, Bd. 24.*

75. Derselbe. Zur Frage der Identität etc. *Centralblatt für med. Wissenschaften 1886, Nr. 41 u. 42.*

76. Derselbe. Ueber Polimitus malariae. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1891, Nr. 12.*

77. Derselbe. *La parasitologie comparée du sang I u. II. Kharkoff 1889.*
78. A. Celli e F. Sanfelice. Sui parassiti del globulo rosso nel uomo e negli animali. *Annali dell' istituto d'igiene sperimentale della R. università di Roma 1891, Vol. I (Nuova seria).*
79. Binz. Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf Infusorien von Pflanzenjauche. *Centralblatt für med. Wissenschaften 1867, Nr. 20.*
80. Hayem. *Du sang et de ses altérations pag. 2. Paris chez Masson 1889.*
81. Richard. *Revue scientifique 1883, p. 114.*
82. E. Antolisei. (Veröffentlicht durch A. Angelini.) Considerazioni intorno alla classificazione dei parassiti della malaria. *Riforma med. 1890, p. 590.*
83. Grassi und Feletti. Weiteres zur Malariafrage. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1891, Nr. 14.*
84. A. Laveran. Des hématozoaires du paludisme. *Annales de l'institut Pasteur 1887, T. I.*
85. A. Bignami e G. Bastianelli. Osservazioni nelle febbri malariche estivo-autunnali. *Riforma medica 1890, p. 1334.*
86. Grassi e Feletti. Contribuzioni allo studio dei parassiti malarici. *Memoria. S. A.*
87. Mannaberg. Beiträge zur Kenntniss der Malariaparasiten. *Verhandlungen des XI. Congresses für innere Medicin zu Leipzig 1892. Wiesbaden, Bergmann.*
88. A. Laveran. Du paludisme et de son hématozoaire. *Paris 1891, chez Masson.*
89. C. Golgi. *Fortschritte der Medicin 1886, Nr. 17.*
90. Derselbe. *Ref. in Fortschritte der Medicin 1886, Nr. 21.*
91. Derselbe. Sulle febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli. *Archivio per le scienze mediche 1890, Vol. XIV.*
92. Marchiafava e Celli. Intorno a recenti lavori sulla natura della causa della malaria. *Bulletino della Reale Accademia med. di Roma 1890.*
93. Celli. Ueber die Malariakrankheiten. *X. internationaler med. Congress in Berlin. Ref. in der Wiener klin. Wochenschrift 1890, Nr. 48.*
94. P. Gualdi e E. Antolisei. Una quartana sperimentale. *Riforma medica 1889, Nr. 264.*
95. Di Mattei. *Cit. nach Grassi und Feletti* (86).
96. Calandruccio. *Ibidem.*
97. Trousseau. *Clinique médicale. 7. édition. Tome III.*
98. Kelsch et Kiener. Traité des maladies des pays chauds. *Paris 1889, chez Baillière et fils.*
99. Marchiafava e Bignami. *Rif. med. 1891.*
100. Dieselben. Sulle febbri malariche estivo - autunnali. *Rom 1891, bei Loescher et Comp.*
101. G. Bein. Aetiologische und experimentelle Beiträge zur Malaria. *Charité-Annalen 1891.*
102. E. Antolisei. L'ematozoa della quartana. *Rif. med. 1890, p. 68.*
103. Waldenberg. *Archiv für path. Anatomie 1867, Bd. 40, S. 438; Cit. nach R. Leuckart.* Die Parasiten des Menschen. *2. Aufl., 1879, Leipzig, Winter, S. 233.*
104. R. Pfeiffer. Beiträge zur Protozoënforschung. *I, 1892, Berlin bei Hirschwald.*

105. Claparède, Lieberkühn, Gabriel. *Cit. nach Bütschli*[106]*, S. 538.*

106. O. Bütschli. *In H. G. Bronn's Classen und Ordnungen des Thierreiches. I. Bd., Protozoa, 1889. Leipzig bei Winter.*

107. Gualdi e Antolisei. Due casi di febbre malarica sperimentale. *Rif. med. 1889, Nr. 225.*

108. E. Antolisei e A. Angelini. Due altri casi di febbre malarica sperimentale. *Rif. med. 1889, Nr. 226.*

109. P. Gualdi et E. Antolisei. Inoculazione delle forme semilunari di Laveran. *Rif. med. 1889, Nr. 274.*

110. Danilewsky. Développement des parasites malariques dans les leucocytes des oiseaux (Leucocytozoaires). *Annales de l'institut Pasteur 1890, p. 427.*

111. Derselbe. Sur les microbes de l'infection malarique aiguë et chronique chez les oiseaux et chez l'homme. *Annales de l'institut Pasteur 1890, p. 753.*

112. Derselbe. Contribution à l'étude de la microbiose malarique. *Annales de l'institut Pasteur 1891, p. 758.*

113. Grassi und Feletti. Malariaparasiten in den Vögeln. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1891, Nr. 12—14.*

114. W. Kruse. Ueber Blutparasiten. *Virchow's Archiv, Bd. 120.*

115. Derselbe. Ueber Blutparasiten. *Virchow's Archiv, Bd. 121.*

116. E. Antolisei. Sull' ematozoo della terzana. *Rif. med. 1890, p. 152.*

117. Bastianelli e Bignami. Sull' infezione malarica primaverile. *Rif. med. 1890, p. 860.*

118. E. Antolisei e A. Angelini. Nota sul ciclo biologico dell' ematozoo falciforme. *Rif. med. 1890, p. 320.*

119. A. Huber. Zur Giftwirkung des Dinitrobenzols. *Virchow's Archiv, Bd. 126.*

120. Dionisi. Variazioni numeriche dei globuli rossi etc. *III. Congresso della soc. di med. int. 1890. Rif. med. 1890, Nr. 258.*

121. Hayem und Halla. *Cit. nach E. Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891, bei Vogel.*

122. Baccelli. Ueber das Wesen der Malaria. *Deutsche med. Wochenschrift 1892, Nr. 32.*

123. E. Grawitz. Ueber Blutuntersuchungen bei ostafrikanischen Malariaerkrankungen. *Berliner klin. Wochenschrift 1892, Nr. 7.*

124. Roque et Lemoine. Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. *Ref. im Centralblatt f. Bakteriologie 1891, Nr. 10.*

125. Queirolo. II. Congresso della soc. ital. di medicina int. Roma 1889. *Ref. in Rif. med. 1889, Nr. 254.*

126. Griesinger. Infectionskrankheiten in *Virchow's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie 1864.*

127. Bastianelli e Bignami. Osservazioni sulle febbri malariche estivo-autunnali. *III. Congresso della soc. ital. di med. int. Roma 1890. Ref. in Rif. med. 1890, Nr. 251.*

128. Martin. Die Malaria der Tropenländer. *Berlin 1889, bei Springer.*

129. Schellong. Die Malariakrankheiten. *Berlin 1890, bei Springer.*

130. Kelsch. Nouvelle contribution à l'anatomie path. des maladies palustres endémiques. *Archives de physiologie 1876, II. Série, Tome III.*

131. C. Golgi. Le phagocytisme dans l'infection malarique. *Archives italiennes de biologie 1889, T. XI.*
132. Guarnieri. *Atti della R. Accademia med. di Roma 1887.*
133. Grassi und Feletti. Weiteres zur Malariafrage. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1891, Nr. 16.*
134. Herbst. Beiträge zur Kenntniss der antiseptischen Eigenschaften des Chinin. *Inaug.-Diss. Bonn 1867.*
135. Thau. *Cit. nach Nothnagel und Rossbach. Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1887. 6. Aufl. S. 653.*
136. Vitali und Galignani. *Cit. nach Binz. Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1891. Hirschwald. S. 576.*
137. Baccelli. Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell' infezione malarica. *Rif. med. 1890, p. 14.*
138. C. Golgi. Ueber die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfälle. *Deutsche med. Wochenschrift 1892, Nr. 29—32.*
139. Binz. Artikel Chinin *in Eulenburg's Real-Encyklopädie.*
140. Derselbe. Pharmakologische Studien über Chinin. *Virchow's Archiv 1869, Bd. 46.*
141. Derselbe. Ueber die Einwirkung des Chinin auf Protoplasmabewegung. *Schultze's Archiv für mikr. Anat. III.*
142. O. Rosenbach. *Berliner klin. Wochenschrift 1891. Nr. 34.*
143. Büchner, Dinstl, Schramm, Duchek, Playfair, Baxa, Luc, Sons. *Cit. nach Thomas.* Ergebnisse aus Wechselfieberbeobachtungen. *Archiv für Heilkunde 1866, VII. Jahrg.*
144. Senise. *II. Congresso della società ital. di med. int. Roma 1889. Ref. in Rif. med. 1889, Nr. 254.*
145. Salomone Marino. Dell' acqua dei luoghi malarici. *Congresso med. Roma 1890. Ref. in Rif. med. 1890, Nr. 251.*
146. A. Dochmann. Zur Lehre von der Intermittens. *St. Petersburger med. Zeitschrift 1880, Nr. 20. Ref. in Virchow-Hirsch Jahresbericht 1880, II, S. 11.*
147. O. Barbacci. Ueber die Aetiologie der Malaria-Infection etc. Zusammenfassendes Referat. *Centralblatt f. allg. Path. und path. Anat. 1892, Nr. 2.*
148. Bastianelli e Bignami. Note cliniche sull' infezione malarica. *Soc. Lancisiana. 12. April 1890. Ref. in Rif. med. 1890, p. 574.*
149. C. Binz. Ueber Chinin und die Malaria-Amöbe. *Berliner klin. Wochenschrift 1891, Nr. 43. S. A.*
150. Bossoni. *II. Congresso della società italiana di medicina interna in Roma 1889. Ref. in Rif. med. 1889, Nr. 254.*
151. P. Canalis. Sopra il ciclo evolutivo delle forme semilunari etc. Nota preventiva. *Rif. med. 1889, Nr. 241.*
152. Derselbe. Studien über die Malaria-Infection. *Fortschritte der Medicin. 1890, Nr. 8—9. S. A.*
153. Derselbe. Sulle febbri malariche predominanti nell' estate e nell' autunno in Roma. Risposta ai professori Celli e Marchiafava. *Archivio per le scienze mediche 1890. Vol. XIV.*

154. P. Canalis. Intorno a recenti lavori sui parassiti della malaria. *Lettera al presidente della R. Accad. med. di Roma 1890. S. A.*
155. A. Celli. Ulteriore contributo alla morfologia dei plasmodi della malaria. Nota preventiva. *Rif. med. 1889, Nr. 189.*
156. Celli e Guarnieri. Sulla intima struttura del Plasmodium malariae. Nota preventiva. *Rif. med. 1888, Nr. 208.*
157. Dieselben. Sulla intima struttura etc. Seconda nota preventiva. *Rif. med. 1888, Nr. 236.*
158. Celli e Marchiafava. Sulle febbri malariche predominanti etc. *Atti della R. Accad. med. di Roma. Anno XVI, Vol. V, Seria II.*
159. Celli und Marchiafava. Ueber die Malariafieber Roms etc. *Berliner klin. Wochenschvift 1890, Nr. 44.*
160. G. Dock. Die Blutparasiten der tropischen Malariafieber (Galveston, Texas). *Fortschr. der Medicin 1891, Bd. IX, Nr. 5.*
161. Dolega. *Verhandlungen des IX. Congresses für innere Medicin zu Wien 1890.*
162. Derselbe. Blutbefund bei Malaria. *Fortschr. der Medicin 1890, Nr. 20.*
163. Doulet. Ètude clinique sur l'étiologie du paludisme. *1891, Paris chez Baillière et fils.*
164. Feletti e Grassi. Sui parassiti della malaria. *Rif. med. 1890, p. 62.*
165. Dieselben. Sui parassiti della malaria. *Rif. med. 1890, p. 296.*
166. Gerhardt. Ueber Lungenentzündung mit mehrfach unterbrochenem Fieberverlauf. *Festschrift zu R. Virchow's 70. Geburtstag, III. Bd.*
167. C. Golgi. Demonstrationen der Entwicklung der Malariaparasiten durch Photographien. *Zeitschrift für Hygiene 1891, Bd. X.*
168. B. Grassi. I protozoi parassitici dell' uomo. *Congresso med. di Pavia. Ref. in Rif. med. 1887, Nr. 228.*
169. P. Guttmann und P. Ehrlich. Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berliner klin. Wochenschrift 1891, Nr. 39.*
170. Heinemann, Ueber Malariakrankheiten in Vera-Cruz. *V. A. Bd. 102.*
171. H. Hertz. Malaria-Infectionen. *v. Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie und Therapie 1886. Leipzig bei Vogel.*
172. A. Hirsch. Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. *2. Aufl. Stuttgart 1881.*
173. N. Iwanovski. Ueber die pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei einer in Charkow endemischen Krankheit. *Festschrift zu R. Virchow's 70. Geburtstag, Bd. III.*
174. Jilek. Ueber die Ursachen der Malaria in Pola. *Wien 1868.*
175. E. Klebs. Ueber die Kerne und Scheinkerne der rothen Blutkörperchen der Säugethiere. *V. A. 1867, Bd. 38.*
176. Klebs und Tommasi-Crudeli. Einige Sätze über die Ursachen der Wechselfieber etc. *Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 1879.*
177. Dieselben. Studien über die Ursache des Wechselfiebers etc. *Ibidem.*
178. R. Koch. *Mittheilungen ans dem Reichsgesundheitsamt 1881, Bd. I.*
179. A. M. Korolko. Ueber Malaria (russisch). *Petersburg 1892.*
180. Derselbe. Autoreferat in den *Fortschr. f. Medicin 1892, Bd. X, Nr. 21.*
181. †A. Labbé. Sur les hématozoaires de la grenouille. *C. r. 1891. 12 Octobre.*
182. †Derselbe. Sur les hématozoaires des vertébrés à sang froid. *C. r. 1892. S. A.*

183. A. Laveran. Troisième note relative à la nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. *Note communiquée à l'Académie de médecine 1881. Séance du 25 Octobre.*
184. Derselbe. Des parasites du sang dans l'impaludisme. *C. r. 1882. 23 Oct.*
185. Derselbe. Les hématozoaires de l'impaludisme. *Annales de l'institut Pasteur 1887, Tome I.*
186. †Derselbe. Parasites des fièvres palustres. *C. r. de la société de biologie 1892, Nr. 34.*
187. †Derselbe. De la nature des corps en croissant du sang palustre. *Ibidem Nr. 36.*
188. E. Maragliano e P. Castellino. Sulla necrobiosi lenta dei globuli rossi etc. *Rivista clinica 1891, 4 fasc.*
189. Marchand. Kurze Bemerkungen zur Aetiologie der Malaria. *V. A. 1882, Bd. 88.*
190. E. Marchiafava. *I. Congresso della società italiana di med. int. di Roma 1888. Ref. in Rif. med. 1888, Nr. 292.*
191. Derselbe. *II. Congresso della società italiana di med. int. di Roma 1889. Ref. in Rif. med. 1889, Nr. 254.*
192. Marchiafava e Celli. Sui rapporti fra le alterazioni del sangue etc. *Bulletino della R. Accad. med. di Roma. Anno XIII, fasc. VII.*
193. E. Marchiafava ed A. Celli. Sulle febbri malariche predominanti nell' estate e nell' autunno in Roma. Nota preventiva. *Rif. med. 1889. Nr. 214.*
194. Marchiafava und Bignami. Ueber die Varietäten der Malariaparasiten und über das Wesen der Malaria-Infection. *Deutsche med. Wochenschrift 1892, Nr. 51 u. 52.*
195. Maurel. Contribution à l'étiologie du paludisme. *Archives de médecine navale 1887.*
196. Mitrophanow. Beiträge zur Kenntniss der Hämatozoën. *Centralblatt f. Biologie 1883/84, Bd. III.*
197. Pepper. De la malaria. *1891, Paris chez Masson.*
198. L. Pfeiffer. Das Vorkommen der Marchiafava'schen Plasmodien im Blute von Vaccinirten und von Scharlachkranken. *Zeitschrift f. Hygiene 1887, Bd. II.*
199. Derselbe. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Gregarinen. *Zeitschrift f. Hygiene 1890, Bd. 8.*
200. Derselbe. Die Protozoën als Krankheitserreger. *1891. 2. Aufl. Jena bei Fischer.*
201. F. Plehn. *Berliner klin. Wochenschrift 1890, Nr. 13.*
202. Derselbe. Beitrag zu der Lehre von der Malaria-Infection. *Zeitschrift f. Hygiene 1890, Bd. VIII.*
203. Derselbe. *V. A. 1892, Bd. 129.*
204. Romanowsky. Ueber die specifische Wirkung des Chinins bei Malaria. *Wratsch 1891, Nr. 18. Ref. im Centralblatt f. Bakt. Bd. XI, Nr. 6 u. 7.*
205. Rosin. *Deutsche med. Wochenschrift 1890, Nr. 16.*
206. N. A. Sacharoff. Ueber Malariabeobachtungen an der transkaukasischen Eisenbahn (russisch). *Tiflis 1889.*

207. N. A. Sacharoff. Recherches sur le parasite des fiévres palustres irrégulières. *Annales de l'institut Pasteur 1891, T. V.*

208. W. Schewiakoff. Ueber die karyokinetische Kerntheilung bei Euglypha alveolata. *Morph. Jahrbücher 1888, Bd. XIII.*

209. Schiavuzzi. Untersuchungen über die Malaria. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen von Ferd. Cohn, 1890, Bd. V, 2. Heft.*

210. Schurtz. *Archiv f. Heilkunde 1868, S. 69.*

211. v. Schlen. Studien über Malaria. *Fortschr. der Medicin 1884, Nr. 18.*

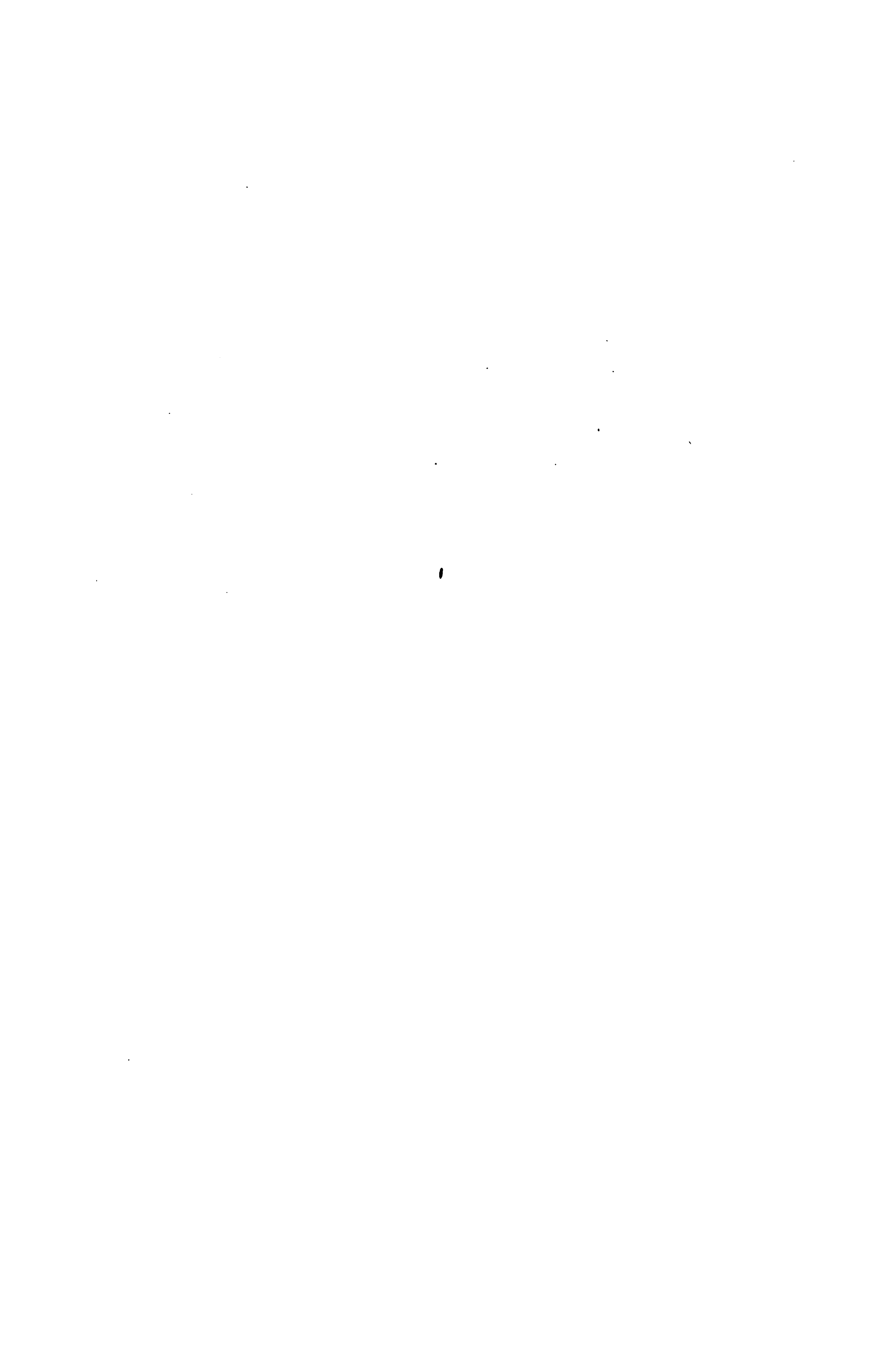
212. Spener. Ueber die Krankheitserreger der Malaria. Zusammenfassender Bericht. *Leipzig bei Besold.*

213. Stadelmann. Toluylendiamin und seine Wirkung auf die Thierkörper. *Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 1881, Bd. XIV.*

214. S. Stricker. Skizzen aus der Lehranstalt für experimentelle Pathologie. *1892, Wien bei Hölder.*

215. Werner. Beobachtungen über Malaria. *1887, Berlin bei Hirschwald.*

216. Wittich. Spirillen im Blute von Hamstern. *Centralblatt f. med. Wissenschaft 1881.*



TAFEL I.

A. Combinirtes Gesichtsfeld von einer einfachen Tertiana zur Zeit des Anfalls.

Oben zwei Sporulationskörper, desgleichen einer rechts unten; die übrigen endoglobulären, pigmentirten Parasiten in vorgeschrittener Entwicklung. Die meisten inficirten Blutkörperchen hypertrophisch und decolorirt.

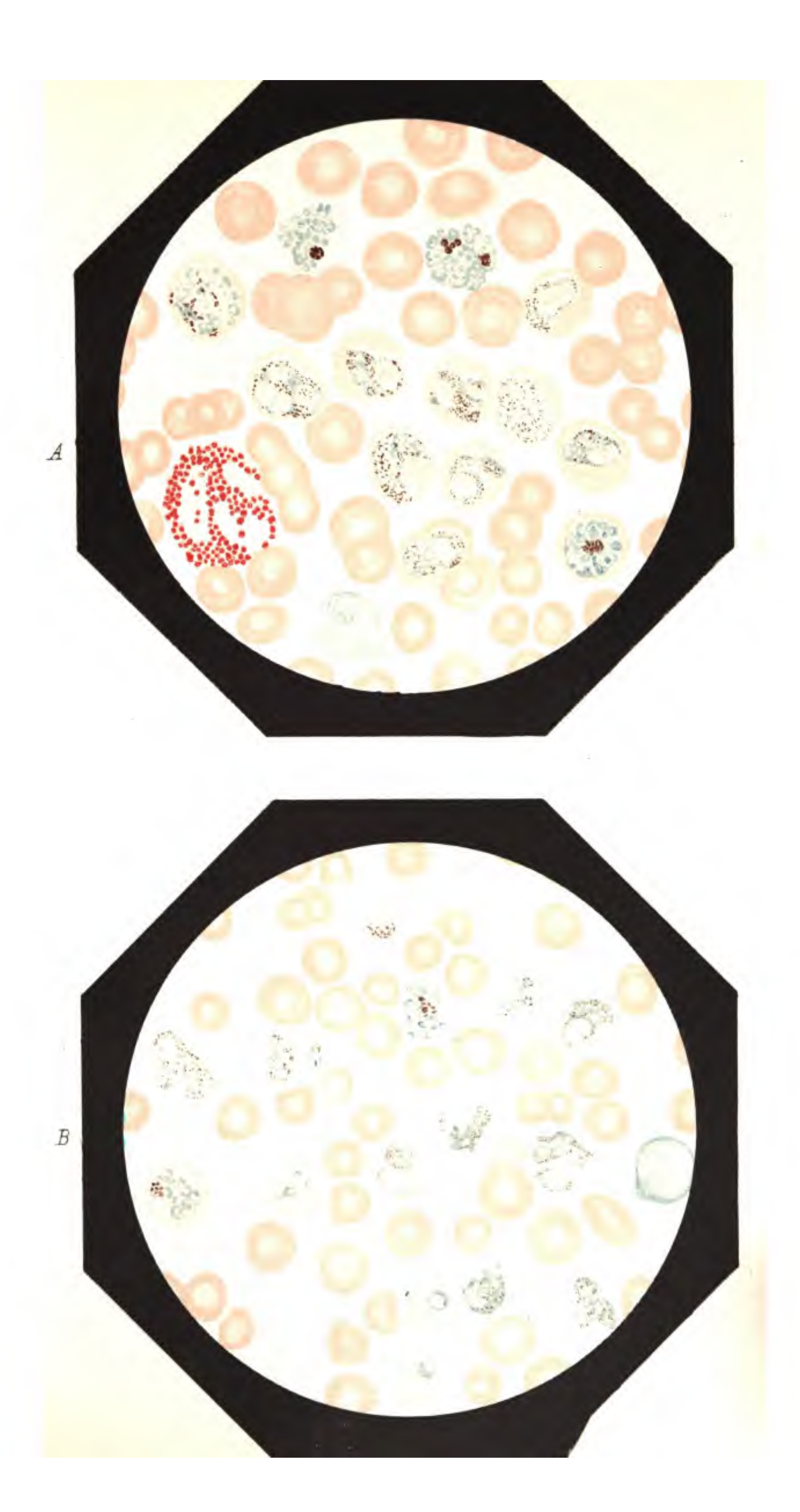
Links ein eosinophiler, unten ein polynucleärer Leukocyt.

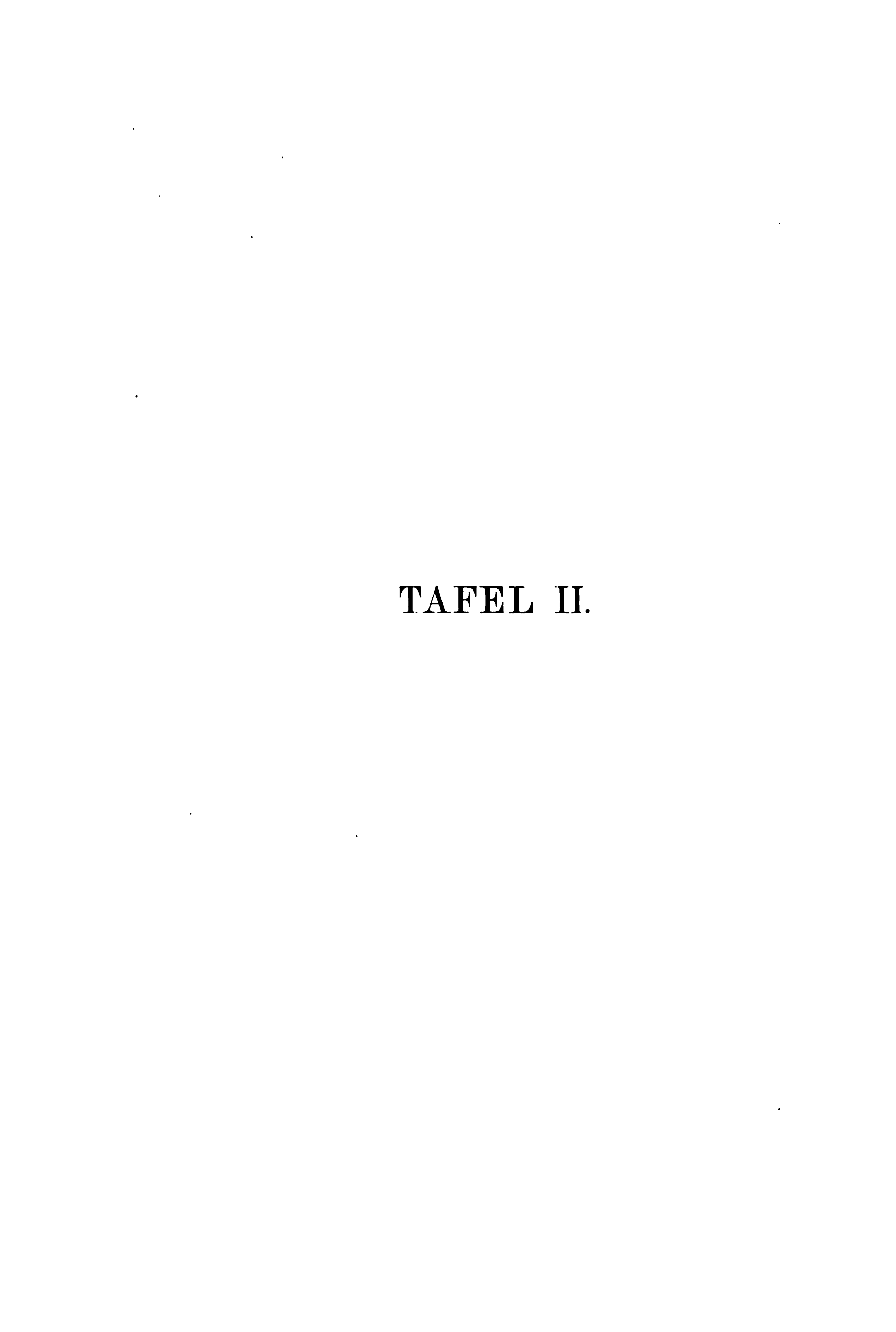
B. Combinirtes Gesichtsfeld von einer Tertiana duplex zur Zeit des Anfalls.

Ausser zwei Sporulationskörpern sind mehrere Parasiten in vorgeschrittener Entwicklung zu sehen, ferner einige in halber Entwicklung (es ist die zweite Generation, welche den Anfall des nächsten Tages verursachen wird). Schliesslich sind auch schon zwei ganz junge Parasiten in Ringform zu sehen; diese rühren von Sporen her, welche eben frei geworden sind und sich bereits angesiedelt haben. Sie werden in 48 Stunden zur Reife gelangen. Die inficirten Blutkörperchen hypertrophisch und blass. Rechts ein Leukocyt.

Färbung mit Methylenblau und Eosin.

Vergrösserung: 1000. Zeiss' Apochromat 3·0 mm Brennweite, Apertur 1·40, Compensationsocular 12.


A
B



TAFEL II.

A. Entwicklungsgang des Quartanparasiten.

Figur 1—8 nach Golgi.

1. Unpigmentirter Parasit, schwach amöboid.
2. Pigmentirter Parasit.
3. Höhe der Entwicklung.
4. Vorbereitung zur Sporulation.
5. Pigment concentrirt; radiäre Streifung als Beginn der Sporulation.
6. 7. 8. Die Sporen entwickelt, jede mit sichtbarem Kernkörperchen.
9. Sporulationskörper, in welchem die Sporen *in vivo* keinen Nucleolus aufgewiesen haben.
10. Fächerartige Sporulation nach Canalis.

B. Entwicklungsgang des Tertianparasiten.

11. Unpigmentirtes, amöboides Körperchen.
12. 13. 14. Parasit mit einem randständigen Pigmentkorn, in amöboider Bewegung.
15. 16. 17. 18. Allmählige Fortentwicklung mit noch vorhandener, aber geringerer Amöboidbewegung. Die Blutkörperchen gebläht und blass.
19. Ruheform vor der Sporulirung.
20. 21. Gewöhnliche Sporulationskörper.
22. 23. Abnorme Sporulationskörper mit weniger Sporen und sichtbarem Nucleolus.
24. Grosser, freier Körper, stark granulirt, mit bläschenförmigem Kern und Kernkörperchen.
25. Grosser, pigmentirter Parasit.
26. Austritt desselben aus dem Blutkörperchen.
27. Freie Parasitentrümmer.
28. Grosser, freier Parasit.
29. Geisseltragender Parasit.

C. Entwicklungsgang des pigmentirten Quotidianparasiten.

D. Entwicklungsgang des unpigmentirten Quotidianparasiten.

36.—39. Amöboid beweglicher Parasit.
40. Ruheform mit einem Hämoglobinfragment.
41. 42. Randständige Parasiten.
Die Sporulation dieses Parasiten ist auf Tafel IV, Fig. 66 nachzusehen.

E. Entwicklungsgang des malignen Tertianparasiten.

43. Amöboider, unpigmentirter, junger Körper.
44. Randständiger, schon pigmenthältiger Parasit.
45. 46. 47. Umwandlung der Ruheform (Ringelchen) in die amöboide u. umgekehrt.
48. Sporulation in stark geschrumpftem Blutkörperchen.

F. Gemeinschaftliche Formen der drei letzten Arten.

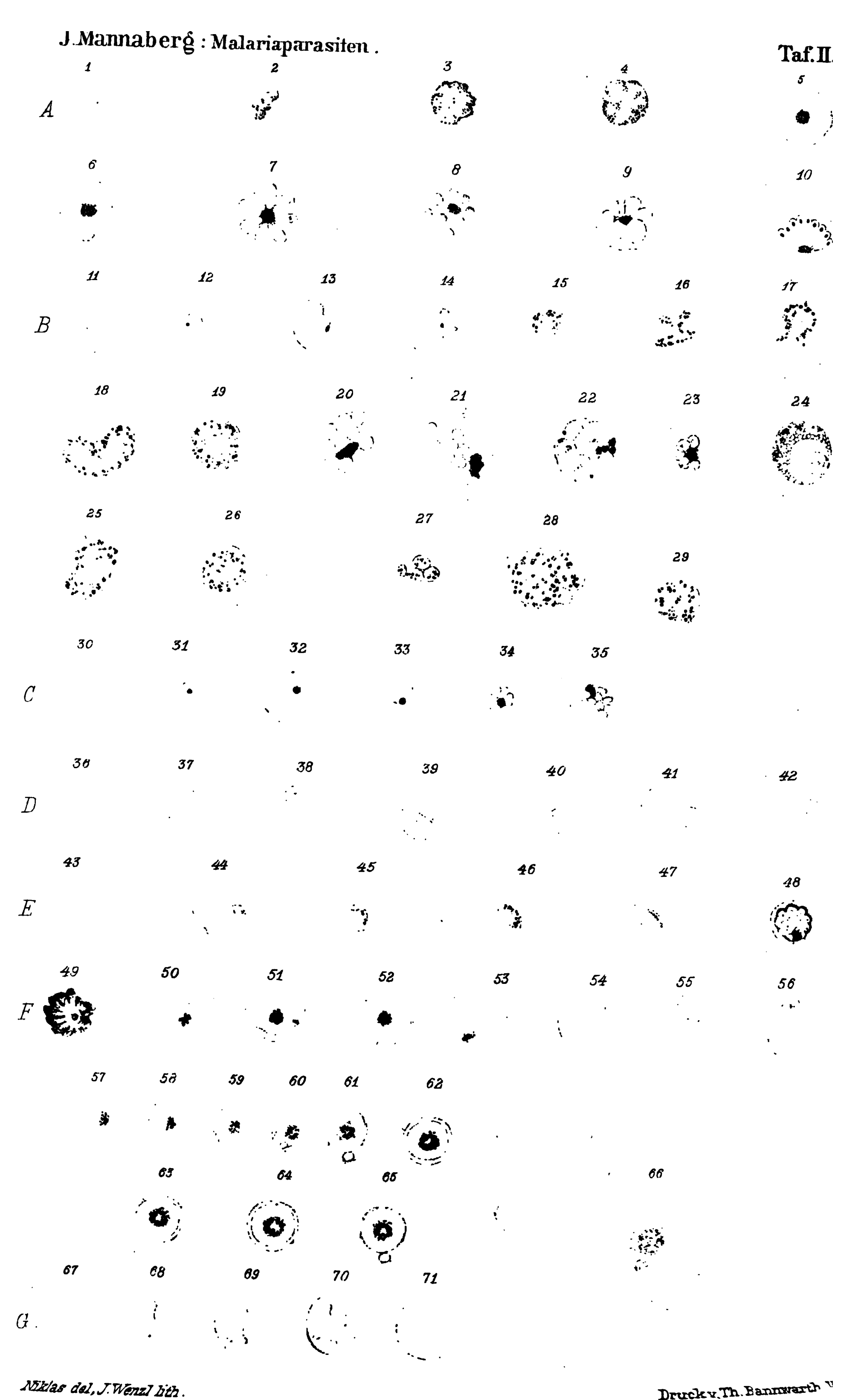
49. Messingkörperchen *(Glob. rossi ottonati)*.
50. Sphäre der Halbmondreihe mit doppeltem Contour.
51. 52. Spindel der Halbmondreihe; der doppelte Contour ist unter dem Mikroskop plötzlich verschwunden.
53.—55. Mikroskopisch beobachtete Verschmelzung von zwei amöboiden Körperchen.
56. Syzygie.
57.—61. Umwandlung eines Halbmondes in eine Sphäre, wobei der Blutkörperchenrest wieder Hämoglobinfarbe erhalten hat; während der Umwandlung ist der ursprüngliche doppelte Contour verschwunden.
62.—66. Excapsulation und Verlassen des Blutkörperchens von Seiten einer Sphäre der Halbmondreihe mit schliesslicher Geisselbildung.

G. Formändernde Vacuolen.

71. Punktförmige Vacuolisirung eines Blutkörperchens.

Vergrösserung: 1000. Zeiss' Apochromat 3·0 mm Brennweite, Apertur 1·40, Compensationsocular 12.

J. Mannaberg: Malariaparasiten. Taf. II.



Niklas del. J. Wenzl lith. Druck v. Th. Bannwarth W.

Verlag von ALFRED HÖLDER, k. u. k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.

TAFEL III.

A. Structurbilder des Tertianparasiten.

1. Freie Spore, bestehend aus Plasmamantel und Kernkörperchen.
2. Freie Spore, bestehend aus Plasma, Kern und Kernkörperchen.
3. Unpigmentirte Jugendform.
4. Pigmentirte Mittelform, im Nucleolus eine Vacuole.

5.—7. Mittelformen.

8.—18. Der Nucleolus verschwindet allmählig (durch Verschmelzung mit dem Plasma); manchmal (8., 15., 16.) sind symmetrisch geordnete Punkte in ihm zu sehen.

19. Chromatives Band im Kern, der Nucleolus spurlos verschwunden.
20. Der Kern beginnt Chromatin zu gewinnen.
21. Der Kern chromatinhältig.
22. Theilung in Kernhälfte und Plasmahälfte.
23. Vorbereitung zur Sporulation.
24. Sporulation, jede Spore zeigt Plasma, Kern und Nucleolus.
25. Sporulation mit Entwicklung der Nucleoli vor den Kernen.
26. Abnorme Sporulation mit wenigen Sporen.

27.—30. Verschiedene freie Sporen, manchmal zwei mit einander verbunden.

31. Unregelmässig gestalteter, mittelgrosser Parasit.
32. Starke Vacuolisirung.

B. Fieber- und Chininformen.

33. Zerreissung des Parasiten innerhalb des Blutkörperchens (im Fieberparoxysmus).
34. Freie, zerrissene Fieberform.
35. Coagulirte und zerrissene Chininform.

36. 37. Sporulationskörper unter Chininwirkung; nur ein geringer Theil der Sporen ist normal gebaut, die meisten sind »todtgeboren«.

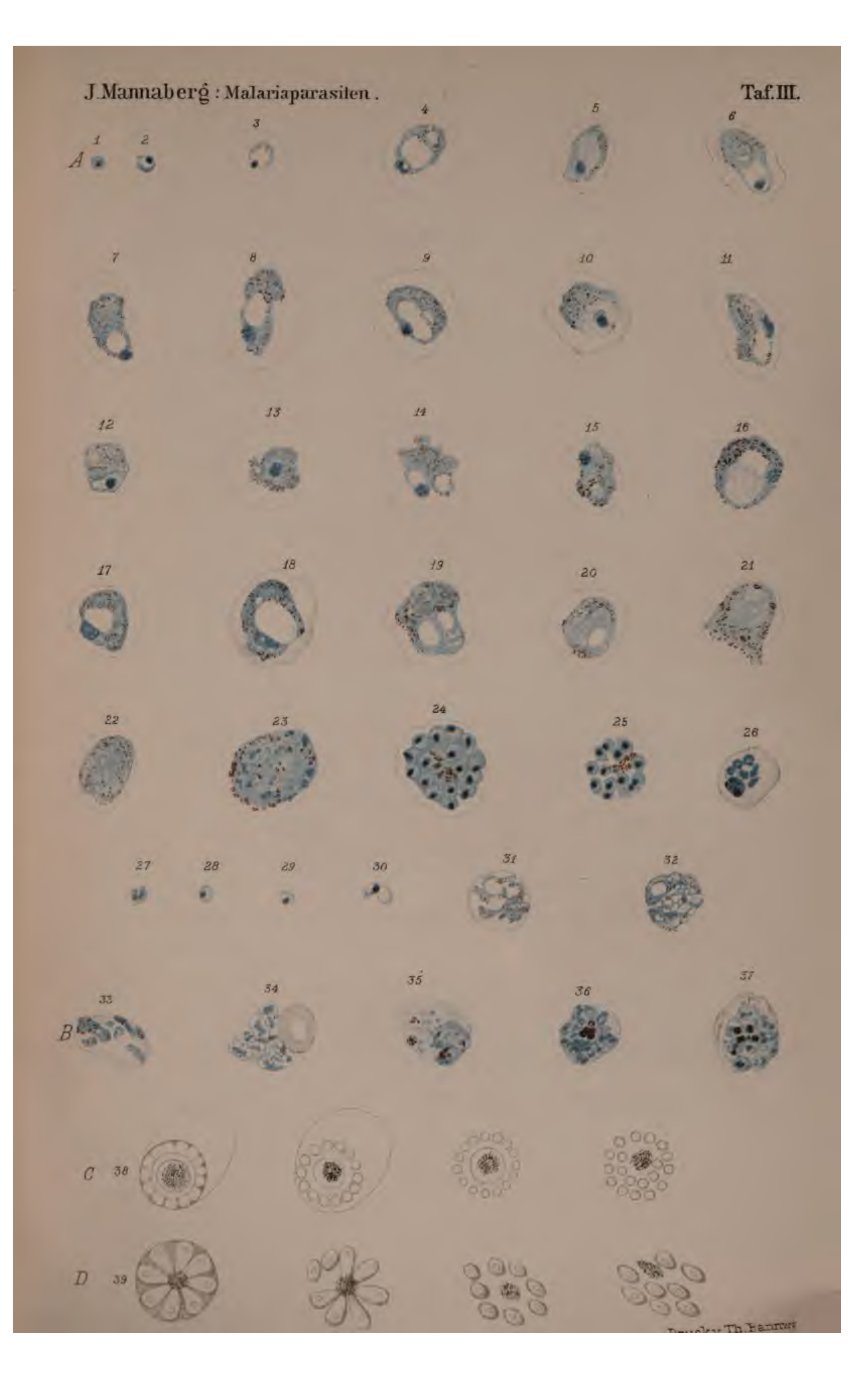
C. Golgi's Schema von der Sporulation des Tertianparasiten.

D. Golgi's Schema von der Sporulation des Quartanparasiten.

Die Bilder 1—25, 27—30, 35—37 sind mit Pikrinsäurefixirung und Hämatoxylinfärbung gewonnen.

26, 31—34, Färbung mit Sahli's Boraxmethylenblau nach Malachowsky.

Vergrösserung: 1000. Zeiss' Apochromat 2·0 mm Brennweite, Apertur 1·40, Compensationsocular 8.


J. Mannaberg: Malariaparasiten.
Taf. III.
A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
B
33
34
35
36
37
C
38
D
39

TAFEL IV.

1—12. Structurverhältnisse des malignen Tertianparasiten.

Von Fig. 5 ab fehlt der Nucleolus, von Fig. 8 ab auch der Nucleus. Fig. 12 vollendete Sporulation.

13. 14. Messingkörperchen (die Blutkörperchen sind in Folge der Behandlung mit Essigsäure entfärbt); gut sichtbar ist der kleine, mit Nucleolus versehene Parasit.

15. 17. Kleine Parasiten mit zwei Nucleoli.

16. Messingkörperchen.

18.—21. Kleine amöboide Parasiten verschiedener Entwicklung.

22. Kleiner amöboider Parasit mit Vacuole.

23. Randständiger, reitender amöboider Parasit.

24.—26. Mehrfache Infection mit kleinen amöboiden Parasiten.

27.—30. und 32. Syzygien aus zwei Parasiten; in 32 schon einige Pigmentkörnchen sichtbar.

31. Syzygie aus vier Parasiten.

33. 34. Zwei Halbmonde, deren Pigment durch Ammoniakbehandlung entfernt worden ist; man sieht die quere Brücke, in welcher zwei schwach gefärbte Punkte liegen und welche den Halbmond in zwei Hälften theilt.

35.—50. Halbmonde und Ovale in verschiedener Entwicklung.

35.—38., 46.—48. Deutliche Zweitheilung des Pigments, oft in 8 Form.

40. 41. Sehr schwach pigmentirte Halbmonde.

42. 50. Pigment asymmetrisch gelegen.

39. 50. Gefärbte Körnchen in der Randsubstanz.

47. Hämoglobinfragment im Halbmond.

44. 47. Gezahnter Blutkörperrest.

51. Theilung des Pigmentes, die Schenkel geknickt.

52. Quere Segmentation des Halbmondes; das Plasma gleichmässig fein granulirt.

53. Eine Hälfte von einem Halbmond.

54. Abgestutzter Halbmond.

55. 56. Degenerationserscheinungen in einem Halbmond, bestehend in Kreisen, welche ihre Gestalt ändern.

63. 64. Eine Sphäre der Halbmondreihe mit doppeltem Contour und Blutkörperchenrest, u. zw. 63 bei hoher, 64 bei tiefer Einstellung der Linse.

57.—62. Chininwirkung auf die kleinen amöboiden Körperchen.

65. Querschnitt eines kleinen Gehirngefässes aus einem Fall von Malaria comatosa; die wandständigen Blutkörperchen mit unpigmentirten Parasiten inficirt. (Färbung mit Hämatoxylin). Präparat von Prof. Golgi.

66. Gehirncapillare von Malaria comatosa mit Sporulationskörpern der unpigmentirten Parasiten erfüllt. Präparat von Prof. Golgi.

67. Gehirncapillare und ausgetretene Blutkörperchen; jedes Blutkörperchen mit pigmentirten kleinen Parasiten inficirt. (Methylenblau.) Präparat von Prof. Golgi.

68. Punktirtes rothes Blutkörperchen.

69. Melaniferer Leukocyt.

70. Blutplättchen.

Färbung: 1—12, 17, 43—45, 51—53, 57—62 mit Boraxmethylenblau; 16, 46—49 nach Romanowsky, die übrigen, mit Ausnahme von 65, 66, 67 mit Pikrinsäure-Hämatoxylin.

Vergrösserung: 1000. Zeiss' Apochromat 2·0 mm Brennweite, Apertur 1·40, *Compensations*ocular 8.



